

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-158072

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月15日

(51) Int.Cl.*	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/505	A E D	A 6 1 K 31/505	A E D
	A A B		A A B
31/195	A G A	31/195	A G A
31/40		31/40	
45/00		45/00	

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-245269	(71) 出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
(22) 出願日	平成10年(1998) 8月31日	(72) 発明者	バートランド・レオ・チェナード アメリカ合衆国コネチカット州06385, ウ ォーターフォード, ホエーリング・ドライ ブ 7
(31) 優先権主張番号	6 0 / 0 5 8 0 9 8	(72) 発明者	フランク・サミュエル・メンニティ アメリカ合衆国コネチカット州06355, ミ スティック, レイノルズ・ヒル・ロード 10
(32) 優先日	1997年 9 月 5 日	(74) 代理人	弁理士 社本 一夫 (外 4 名)
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ドーパミンアゴニスト療法に付随するジスキネジーを処置するためにAMPAレセプターアンタゴニストを投与する方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 哺乳動物のドーパミンアゴニスト療法に付随するジスキネジーを処置する方法を提供する。

【解決手段】 哺乳動物のドーパミンアゴニスト療法に付随するジスキネジーを処置する方法であって、前記哺乳動物に、本明細書で定義するAMPAレセプターのアンタゴニストである化合物を投与することを含む方法。本発明でいうドーパミンアゴニスト療法とは、概して、中枢神経系の疾患、例えば、パーキンソン病の処置において使用される。AMPAレセプターのアンタゴニストである化合物の一例を示すと次の化合物になる。(S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン。

ル]-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-
 3
 -3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-
 -2-[6-(2-メチル-ピペリジン-1-イルメチ
 ル)-ピリジン-2-イル]-ビニル]-3H-キナゾ
 リン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニ
 ル)-2-[2-(6-エトキシメチル-ピリジン-2
 -イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン
 -4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-
 2-[2-[6-(2,5-ジヒドロ-ピロール-1-
 イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ビニル]-6-
 フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-
 (2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-
 [6-(4-メチル-ピペリジン-1-イルメチル)-
 ピリジン-2-イル]-ビニル]-3H-キナゾリン-
 4-オン; (S)-6-プロモ-2-[2-(6-メチ
 ル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3-オトリ
 ル-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-プロモ-
 2-(2-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3-オトリ
 ル-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フル
 オロ-3-(2-フルオロフェニル)-2-(2-ピ
 リジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-
 オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-メ
 チル-2-(2-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H
 -キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ
 フェニル)-2-[2-(6-ジメチルアミノメチル
 ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H
 -キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-
 (2-フルオロフェニル)-2-[2-(6-メチル
 -ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン
 -4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-
 2-[2-(6-[2-ジメチルアミノ-エチル)-
 メチル-アミノ]-メチル)-ピリジン-2-イル)-
 ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ
 -2-[2-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-
 イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-酢酸6-[2-[3-(2-クロロフェニ
 ル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ
 キナゾリン-2-イル]-ビニル]-ピリジン-2-
 イルメチルエステル; (S)-6-[2-[3-(2-ブ
 ロモフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-
 ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル]-ピリ
 ジン-2-カルボアルデヒド; (S)-3-(2-ブ
 ロモフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメ
 チル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾ
 リン-4-オン; (S)-酢酸6-[2-[3-(2-ブ
 ロモフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-
 ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル]-ピリ
 ジン-2-イルメチルエステル; (S)-ジエチルア
 ミノ酢酸6-[2-[3-(2-クロロフェニル)-

6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナ
 ゾリン-2-イル)-ビニル]-ピリジン-2-イルメチ
 ルエステル; (S)-3-(2-クロロフェニル)-
 2-[2-(6-ジフルオロメチル-ピリジン-2-
 イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4
 -オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-
 フルオロ-2-[2-(6-メトキシ-ピリジン-2-
 イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-2-[2-[3-(2-クロロフェニル)-
 6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナ
 ゾリン-2-イル)-ビニル]-6-メチル-ニコチ
 ニトリル; (S)-2-[2-[3-(2-クロロフェ
 ニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒ
 ドロキナゾリン-2-イル)-エチル]-6-メチル-
 ニコチニトリル; (S)-3-(2-クロロフェ
 ニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル
 -エチル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-
 (2-クロロフェニル)-2-[2-(4,6-ジ
 メチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フル
 オロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-2-[2-
 [3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-
 -オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]
 -ビニル]-ニコチニトリル; (S)-3-(2-ク
 ロロフェニル)-6-フルオロ-2-(2-[6-
 [3-メチル-ブチルアミノ)-メチル]-ピリジ
 ン-2-イル)-エチル)-3H-キナゾリン-4-
 オン; (S)-2-[2-[3-(2-クロロフェニ
 ル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒ
 ドロキナゾリン-2-イル)-エチル]-ニコチ
 ニトリル; (S)-2-[2-(6-クロロ-4-オキソ-3
 -オトリル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-
 イル)-ビニル]-ベンゾニトリル; (S)-2-[2-
 [3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-
 -オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]
 -ビニル]-4-メチル-ベンゾニトリル; (S)-3-
 (2-ブロモフェニル)-6-フルオロ-2-[2-
 (6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-
 ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; および、(S)-
 3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-
 [2-(6-ピリジン-1-イルメチル-ピリジン-
 2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;
 (B) (S)-6-フルオロ-2-[2-(2-フル
 オロフェニル)-ビニル]-3-(2-メチル-ピ
 リジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-2-[2-[6-フルオロ-3-(2-メチ
 ル-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒ
 ドロキナゾリン-2-イル]-ビニル]-ベンゾ
 ニトリル; (S)-2-[2-[6-フルオロ-3-(2-
 メチル-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-
 ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル]-
 50

ル；(S)-2-[2-[3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ピニル]-ベンゾニトリル；(S)-2-[2-[6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ピニル]-4-メチル-ベンゾニトリル；(S)-2-[2-[3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ピニル]-ベンゾニトリル；(S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[2-(チアゾール-2-イル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[2-(4-メチル-チアゾール-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピニル]-6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-フルオロ-2-[2-(2-フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-ピニル]-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メチル-フェニル-2-イル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(フルオロ-フェニル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-クロロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-ピニル]-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-クロロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-ピニル]-3-(3-メチル-1-オキシ-ピリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-(3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-ピニル)-ベンズアルデヒド；(S)-3-[2-[3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ピニル]-ベンズアルデヒド；(S)-3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(3-ヒドロキシメチル-フェニル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-2-[2-[3-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スビロ[4.5]デセン-8-イルメチル-

-フェニル]-ピニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-[3-(4-ピロリジン-1-イル-ベリジン-1-イルメチル)-フェニル]-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-2-[2-[3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ピニル]-ベンゾニトリル；(S)-2-[2-[3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ピニル]-ベンゾニトリル；(S)-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-ピニル]-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-ヒドロキシ-フェニル]-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-フルオロ-3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-2-[2-(2-ジメチルアミノメチルチアゾール-4-イル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピニル]-6-フルオロ-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-4-ジエチルアミノメチル-2-[2-[6-フルオロ-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ピニル]-ベンゾニトリル；(S)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオロ-フェニル)-ピニル]-6-フルオロ-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-フルオロ-3-(3-メチル-ピラジン-2-イル)-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[2-(2-ジメチルアミノメチルチアゾール-4-イル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチル-オキサゾール-4-イル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-フルオロ-3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-2-[2-(チアゾール-2-イル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-6-フルオロ-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[2-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン；(S)-3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン；および、(S)-6-フルオロ-2-[2-(2-フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-エチル]-3-(2-メチル-ピリジン-

メチル] - ビリジン - 2 - イル) - ニビル] - 6 - フル
 ロー 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 - (2 - クロロ
 フェニル) - 6 - フルオロ - 2 - [2 - {6 - (4 - メ
 ロピルアミノ - メチル) - ビリジン - 2 - イル) - ニビ
 ル} - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 - (2 - クロ
 ロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - [2 - {6 - (2 -
 メチルピペリジン - 1 - イルメチル) - ビリジン - 2 -
 イル) - ニビル} - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 -
 (2 - クロロフェニル) - 2 - [2 - {6 - エチル
 ミノメチル - ビリジン - 2 - イル) - ニビル] - 6 - フ
 ルオロ 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 - (2 - クロ
 ロフェニル) - 2 - [2 - {6 - エトキシメチル - ビ
 リジン - 2 - イル) - ニビル} - 6 - フルオロ 3 H -
 キナゾリン - 4 - オン; 3 - (2 - クロロフェニル)
 - 2 - {2 - [6 - (2, 5 - ジヒドロ - ピロール - 1
 - イルメチル) - ビリジン - 2 - イル) - ニビル} - 6 -
 フルオロ 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 - (2 - ク
 ロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - [2 - {6 -
 (4 - メチルピペリジン - 1 - イルメチル) - ビリジ
 ン - 2 - イル) - ニビル} - 3 H - キナゾリン - 4 -
 オン; 6 - プロモ - 2 - [2 - {6 - (メチル - ビリジ
 ン - 2 - イル) - ニビル} - 3 - o - トリル 3 H - キナ
 ザリン - 4 - オン; 6 - プロモ - 2 - (2 - ビリジン - 2
 - イル - ニビル) - 3 - o - トリル 3 H - キナゾリン
 - 4 - オン; 6 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロフェ
 ニル) - 2 - (2 - ビリジン - 2 - イル - ニビル) - 3
 H - キナゾリン - 4 - オン; 1 - ベンジル - 5 - (2 -
 メチル - [1, 3] ジキソラン - 2 - イル) - 2 - オ
 キソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 3 - カル
 ボン酸 (3 - フェニルカルバミル - フェニル) - アミ
 ド - 2 - (2 - クロロフェニル) - 6 - メチル - 2 -
 (2 - ビリジン - 2 - イル - ニビル) - 3 H - キナゾ
 リン - 4 - オン; 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 -
 [2 - (6 - ジメチルアミノメチル - ビリジン - 2 -
 イル) - ニビル] - 6 - フルオロ 3 H - キナゾリン -
 4 - オン; 6 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロフェ
 ニル) - 2 - [2 - {6 - メチル - ビリジン - 2 - イル)
 - ニビル} - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 - (2 -
 クロロフェニル) - 2 - [2 - {6 - [2 - (2 -
 チラミノ - エチル) - メチル - アミノ) - メチル]
 - ビリジン - 2 - イル) - ニビル} - 6 - フルオロ 3 H
 - キナゾリン - 4 - オン; 3 - (2 - クロロフェニル)
 - 6 - フルオロ - 2 - [2 - {6 - ヒドロキシメチ
 ル - ビリジン - 2 - イル) - ニビル} - 3 H - キナゾ
 リン - 4 - オン; 酢酸 6 - {2 - [3 - (2 - クロロフェ
 ニル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 2 - イル) - ニビル} - ビリジン - 2
 - イルメチルエステル; 6 - {2 - [3 - (2 - プロモ
 フェニル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジ
 ヒドロキナゾリン - 2 - イル) - ニビル} - ビリジ

(D) 6-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-ビニル]-3-H-キナゾリン-4-オン; 2-[2-(3-(2-クロロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-ニコチントリル; 2-[2-(3-(2-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-ニコチントリル; 2-[2-[6-クロロ-3-(2-メチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル]-ニコチントリル; 3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(3-ジエチルアミノメチルフェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-6-フルオロ-3-H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(3-ピリジン-1-イルメチルフェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-3-H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロピリジン-3-イル)-2-[2-(3-ジエチルアミノメチルフェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-6-フルオロ-3-(2-フルオロフェニル)-3-H-キナゾリン-4-オン; 2-[2-(3-ジエチルアミノ

ル-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-3-(2-フルオロ-フェニル)-3-H-キナゾリン-4-オン; 2-[2-(3-(2-クロロ-ビリジンを-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-6-メチル-ニコチノニトリル]; 2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-6-フルオロ-ニコチノニトリル; 2-[2-(3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-4-フルオロ-ベンゾニトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-4-メチル-ベンゾニトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-4-メチル-ベンゾニトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-4-メチル-ベンゾニトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-4-メチル-ベンゾニトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-4-メチル-ベンゾニトリル; および、2-[2-(3-(2-クロロ-ビリジンを-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-ベンゾニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-3-H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-3-H-キナゾリン-4-オン。

11

[2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-ビリジン-2-
 イル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン；2-
 -(2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオ
 ロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-
 イル]-1-ヒドロキシ-ピニル)-6-メチル-
 チノニトリル；2-[2-[3-(2-クロロフェ
 ニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒ
 ドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-
 ニコチノニトリル；2-[2-[3-(2-クロロ
 フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-
 ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒ
 ドロキシ-ピニル]-2-[2-[3-(2-クロ
 ロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オ
 キソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-
 1-ヒドロキシ-ピニル]-6-メチル-ニコ
 チノニトリル；2-(2-[3-(2-クロロ
 フェニル)-6-フルオロ-2-(2-
 ヒドロキシ-2-ビリジン-2-イル)-ピニ
 ル]-3H-キナゾリン-4-オン)；2-[2-[6-フル
 オロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-4-
 オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-
 1-ヒドロキシ-ピニル]-ベンゾニトリル；
 2-[2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-
 フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-
 キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-
 ピニル]-ベンゾニトリル；および、3-
 -(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-
 -(2-[2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒ
 ドロキシ-ピニル]-3H-キナゾリン-4-
 オン)；3-(2-クロロフェニル)-2-[2-
 -(6-ジエチルアミノメチル)-ビリジ
 ン-2-イル]-2-ヒドロキシ-
 ピニル]-6-フルオロ-3H-キナゾ
 リン-4-オン；

(E) 3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ
-2-[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3-
H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3-(2-
メチルフェニル)-2-[(ピリジン-2-イルメチ
ル)-アミノ]-3-H-キナゾリン-4-オン; 3-
(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[(2-
フルオロフェニルメチル)-アミノ]-3-H-キ
ナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロフェニル)-6-
[(2-シアンフェニルメチル)-アミノ]-2-
フルオロ-3-H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-ク
ロロフェニル)-2-[(6-ジエチルミノメチ
ルピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-6-フルオ
ロ-3-H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロフ
ェニル)-6-フルオロ-2-[(6-ピロリジン-1
-イルメチル)-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]
-3-H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロフ
ェニル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル
フェルアミノ)-メチル]-3-H-チエニ-[3, 2-
d]ピリジン-4-オン; 3-(2-メチルフェ

12

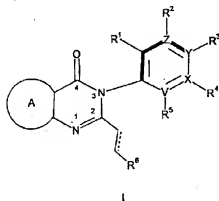
ル)-2-[(3-ビロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3-H-チエノ [3, 2-d] ビリジン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(2-フルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-3-H-チエノ [3, 2-d] ビリジン-4-オン; 3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-2-[(3-ビロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3-H-チエノ [3, 2-d] ビリジン-4-オン; 2-[{3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-4-オキシ-3, 4-ジヒドロ-チエノ [3, 2-d] ビリジン-2-イルメチル}-アミノ]-ベンゾニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ビロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3-H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ビロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3-H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3-H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3-H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3-H-キナゾリン-4-オン; 2-(3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-4-オキシ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル)-アミノ]-ベンゾニトリル; 2-[{3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-4-オキシ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル}-アミノ]-ベンゾニトリル; 2-[{6-フルオロ-3-(2-メチル-フェニル)-4-オキシ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル}-アミノ]-ニコチノニトリル; 2-[{3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキシ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル}-アミノ]-ニコチノニトリル; 2-[{3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキシ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル}-アミノ]-ベンゾニトリル; 3-[{3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキシ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル}-アミノ]-ベンゾニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-6-フルオロ-3-H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(ビリジン-2-イルアミノメチル)-3-H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-

13

[(6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(ピリジン-2-イルアミノメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[(3-ヒロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[(3-ヒロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[(2-フルオロ-ベンジルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; N-(3-[(3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ)-フェニル)-アセトアミド; 3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[(3-ヒロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[(3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ)ニコチンニトリル; 3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[(2-フルオロフェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[(2-フルオロフェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; および、3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[(8-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; ならびに、

(F) 式:

【化1】



【式中、V、X、YおよびZは、全て炭素であるか、または、それらのうちの1つが窒素であり、かつ、その他が炭素であり、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の各々が、独立に、水素、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、トリフルオロメチル、シアノ、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルキルチオおよびC(=O)-O-

14

(C₁-C₆)アルキルから選択されるが、ただし、(a) V、XおよびZが炭素である時、R¹がR²と同一であることはできず; (b) R²およびR³の少なくとも1つは、水素以外である必要があり; (c) V、X、YまたはZが窒素である時、それぞれ、R¹、R²、R³またはR⁴は、存在せず; 環Aが、縮合ヘテロ芳香族環であり、該ヘテロ芳香族環が5員環ヘテロ芳香族環または6員環ヘテロ芳香族環であり、その6員環ヘテロ芳香族環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、

式:

【化2】



を有し、その5員環ヘテロ芳香族環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、式:

20 【化3】

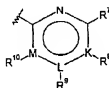


を有し、前記環の位置“A”、“B”、“D”および“E”は、独立に、炭素または窒素から選択することができるが、前記環の位置“F”、“G”および“J”は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄から選択することができるが、ただし、(a) “F”、“G”または“J”の2つより多くがヘテロ原子である場合、前記5員環ヘテロ芳香族環は、(1, 2, 3)-トリアゾール、(1, 2, 3)-チアジアゾール、(1, 2, 5)-チアジアゾールおよび(1, 2, 5)-オキサジアゾールからなる群より選択され; (b) “F”、“G”または“J”のうちの2つがヘテロ原子である場合、そのヘテロ原子の1つのみが、酸素または硫黄であってもよく; 前記縮合ヘテロ芳香族環は、水素; (C₁-C₆)アルキル; ハロゲン; トリフルオロメチル; アミノ-(CH₂)_n-; (C₁-C₆)アルキルアミノ-(CH₂)_n-; ジ(C₁-C₆)アルキルアミノ-(CH₂)_n-; (C₁-C₆)アルコキシ; ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル; (C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル; -CN; (C₁-C₆)アルキル-CO-O-(C₁-C₆)アルキル; (C₁-C₆)アルキル-O-CO-O-(C₁-C₆)アルキル; (C₁-C₆)アルキル-CO-O-; ヒドロキシ; -NO₂; R¹¹-C(=O)-; R¹¹-O-C(=O)-; ジ(C₁-C₆)アルキル-N-C(=O)-; (C₁-C₆)シクロアル

15

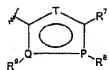
キルおよび $R^{13}-NH-C(=O)-$; ならびに、ハロ、 (C_1-C_6) アルキル、 $-CN$ または $-CF_3$ で任意に置換されたフェニルより選択される置換基と追加の結合を形成することのできる炭素または窒素のいずれかを、任意に、独立に、置換されていてもよく; R^{14} は、式Ph¹で表されるフェニルまたは5員環ヘテロ環もしくは6員環ヘテロ環であり、その6員環ヘテロ環は、式:

[化4]



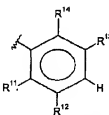
[式中、“N”は、窒素である。]を有し、前記環の位置“K”、“L”および“M”は、独立に、炭素または窒素から選択されてもよく、ただし、“K”、“L”または“M”の1つのみが窒素であってもよく; その5員環ヘテロ環は、式:

[化5]



を有し、前記環の位置“P”、“Q”および“T”は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄より選択されてもよく、ただし、“P”、“Q”または“T”の1つのみが酸素または硫黄であってもよく、“P”、“Q”または“T”の少なくとも1つは、ヘテロ原子である必要があり; 前記Ph¹は、式:

[化6]



[式中、各 R^{14} は、独立に、水素または (C_1-C_6) アルキルである。]で表される基であり; R^7 、 R^{13} および R^{14} の各々は、独立に、水素; 1個~3個のハロゲン原子で任意に置換された (C_1-C_6) アルキル; ハロ; CF_3 ; 1個~3個のハロゲン原子で任意に置換された (C_1-C_6) アルコキシ; (C_1-C_6) アルキルチオ; $R^{15}O-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル-NH- $(CH_2)_n-$; ジ (C_1-C_6) アルキル-N- $(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) シクロアルキル-NH- $(CH_2)_n-$; $H_2N-(C(=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-$; (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-NH-(CH_2)_n-$; $H(O=C)-NH-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-N-$ [(C_1-C_6) アルキル] $(CH_2)_n-$; ヒドロキシ; $H-C(=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル-C $(=O)-$; $R^{11}-(CH_2)_n-O-C(=O)-$; アミノ- $(CH_2)_n-$; ヒドロキシ- (C_1-C_6) アルキル-; (C_1-C_6) アルキル-O- (C_1-C_6) アルキル-; $-CHO$; および、シアノから選択され; 各 R^{14} は、独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキル- $(C(=O)-)$ 、 (C_1-C_6) アルキル-O- $(C(=O)-)$ 、 (C_1-C_6) アルキル-NH- $(C(=O)-)$ またはジ (C_1-C_6) アルキル-N- $(C(=O)-)$ であり; 各 n は、水素、シアノ、 (C_1-C_6) アルキル、ハ

16

。アルキル-HN- $(C(=O)-(CH_2)_n-$; ジ (C_1-C_6) アルキル-N- $(C(=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) シクロアルキル-NH- $(C(=O)-(CH_2)_n-$; $R^{15}O-(C(=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-O-(C_1-C_6)$ アルキル-; (C_1-C_6) アルキル-O- $(O=C)-O-(C_1-C_6)$ アルキル-; (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-NH-(CH_2)_n-$; $H(O=C)-NH-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-N-$ [(C_1-C_6) アルキル] $(CH_2)_n-$; ヒドロキシ; $H-C(=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル-C $(=O)-$; (C_1-C_6) アルキル-O-C $(=O)-$; $R^{11}-(CH_2)_n-O-C(=O)-$; アミノ- $(CH_2)_n-$; ヒドロキシ- (C_1-C_6) アルキル-; (C_1-C_6) アルキル-O- (C_1-C_6) アルキル-; および、シアノから選択され; R^7 、 R^{13} および R^{14} の各々は、独立に、水素; 1個~3個のハロゲン原子で任意に置換された (C_1-C_6) アルキル; ハロゲン; CF_3 ; 1個~3個のハロゲン原子で任意に置換された (C_1-C_6) アルコキシ; (C_1-C_6) アルキルチオ; $R^{15}O-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル-NH- $(CH_2)_n-$; ジ (C_1-C_6) アルキル-NH- $(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) シクロアルキル-NH- $(CH_2)_n-$; $H_2N-(C(=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル-HN- $(C(=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル-N- $(C(=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) シクロアルキル-NH- $(C(=O)-(CH_2)_n-$; $R^{15}O-(C(=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-O-(C_1-C_6)$ アルキル-; (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-NH-(CH_2)_n-$; $H(O=C)-NH-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル- $(O=C)-N-$ [(C_1-C_6) アルキル] $(CH_2)_n-$; ヒドロキシ; $H-C(=O)-(CH_2)_n-$; (C_1-C_6) アルキル-C $(=O)-$; (C_1-C_6) アルキル-O-C $(=O)-$; $R^{11}-(CH_2)_n-O-C(=O)-$; アミノ- $(CH_2)_n-$; ヒドロキシ- (C_1-C_6) アルキル-; (C_1-C_6) アルキル-O- (C_1-C_6) アルキル-; $-CHO$; および、シアノから選択され; 各 R^{14} は、独立に、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキル- $(C(=O)-)$ 、 (C_1-C_6) アルキル-O- $(C(=O)-)$ 、 (C_1-C_6) アルキル-NH- $(C(=O)-)$ またはジ (C_1-C_6) アルキル-N- $(C(=O)-)$ であり; 各 n は、水素、シアノ、 (C_1-C_6) アルキル、ハ

-3-(4-プロモ-2-クロロ-フェニル)-6-フル
 オロ-2-(2-ビリジ-2-イル-ビニル)-3
 H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ
 -フェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル
 -ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン
 -4-オン; (S)-6-[2-(3-(2-クロロ-
 フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒ
 ドロ-キナゾリン-2-イル)-ビニル]-ビリジ-
 2-イルメチル]-N-エチル-アセトアミド; (S)-
 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-
 10 [2-(6-フルオロメチル-ビリジ-2-イル)-
 ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-
 (2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-
 (6-ビリジ-2-イル-メチル-ビリジ-2-イル
 -エチル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-
 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-
 [エチル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-
 メチル)-ビリジ-2-イル)-ビニル]-6-フル
 オロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-
 クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-
 20 (イソプロピルアミノ-メチル)-ビリジ-2-
 イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-
 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-
 [2-(6-(2-メチル-ペリジ-1-イルメチ
 ル)-ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾ
 リン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニ
 ル)-2-[2-(6-エトキシメチル-ビリジ-2-
 イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾ
 リン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-
 2-[2-(6-(2, 5-ジヒドロ-ピロ-1-
 30 イルメチル)-ビリジ-2-イル)-ビニル]-6-
 フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-
 (2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-
 [6-(4-メチル-ペリジ-1-イルメチル)-
 ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-
 4-オン; (S)-6-プロモ-2-[2-(6-メチ
 ル-ビリジ-2-イル)-ビニル]-3-オ-トリ
 ル-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-プロモ-
 2-(2-ビリジ-2-イル-ビニル)-3-オ-トリ
 ル-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フル
 オロ-3-(2-フルオロ-フェニル)-2-(2-ビ
 リジ-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-
 オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-6-メ
 チル-2-(2-ビリジ-2-イル-ビニル)-3H-
 キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-
 フェニル)-2-[2-(6-ジメチルアミノメチル-
 ビリジ-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-
 キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-
 (2-フルオロ-フェニル)-2-[2-(6-メチル
 -ビリジ-2-イル)-ビニル]-キナゾリン-4-

オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-
 [2-(6-[2-(2-ジメチルアミノ-エチル)-メ
 チル-アミノ]-メチル)-ビリジ-2-イル)-ビ
 ニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ
 -2-[2-(6-ヒドロキシメチル-ビリジ-2-
 イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-酢酸6-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-
 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-
 10 キナゾリン-2-イル)-ビニル]-ビリジ-2-
 イルメチルエステル; (S)-6-[2-[3-(2-
 プロモ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-
 ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ビニル]-ビリジ
 -2-カルボアルデヒド; (S)-3-(2-プロモ
 -フェニル)-2-[2-(6-ジメチルアミノメチル
 -ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン
 -4-オン; (S)-酢酸6-[2-[3-(2-プロモ
 モ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-
 ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ビニル]-ビリジ
 20 -2-イルメチルエステル; (S)-ジエチルアミ
 ノ-酢酸6-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-
 フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾ
 リン-2-イル)-ビニル]-ビリジ-2-イルメチル
 エステル; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-
 [2-(6-ジフルオロメチル-ビリジ-2-
 イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4
 -オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-6-
 フルオロ-2-[2-(6-メトキシ-ビリジ-2-
 イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;
 30 (S)-2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-
 フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾ
 リン-2-イル)-ビニル]-6-メチル-ニコチノ
 ニトリル; (S)-2-[2-[3-(2-クロロ-フェ
 ニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド
 ロ-キナゾリン-2-イル)-エチル]-6-メチル-
 ニコチノニトリル; (S)-3-(2-クロロ-フェ
 ニル)-6-フルオロ-2-(2-ビリジ-2-イル
 -エチル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-
 (2-クロロ-フェニル)-2-[2-(4, 6-ジ
 40 メチル-ペリジ-2-イル)-ビニル]-6-フル
 オロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-2-[2-
 [3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-
 オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]
 -ビニル]-ニコチノニトリル; (S)-3-(2-
 クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-[6-
 [3-メチル-ブチルアミノ]-メチル]-ビリジ
 -2-イル)-エチル)-3H-キナゾリン-4-オ
 ン; (S)-2-[2-[3-(2-クロロ-フェニ
 ル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド
 50 キナゾリン-2-イル)-エチル]-ニコチノニ

ル; (S) - 2 - [2 - (6-クロロ-4-オキソ-3-
 -オトリル-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イ
 ル) - ビニル] - ベンゾニトリル; (S) - 2 - [2 -
 [3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-4-
 オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -
 ビニル] - 4-メチル-ベンゾニトリル; (S) - 3 -
 (2-プロモ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - [2 -
 (6-ヒドロキシメチル-ビリジーン-2-イル) - ビニ
 ル] - 3H-キナゾリン-4-オン; および、(S) -
 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-2 -
 [2 - (6-ビリジーン-1-イルメチル-ビリジーン-
 2-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン;
 (B) (S) - 6-フルオロ-2 - [2 - (2-フル
 オロ-フェニル) - ビニル] - 3 - (2-メチル-ビリ
 ジーン-3-イル) - 3H-キナゾリン-4-オン;
 (S) - 2 - [2 - [6-フルオロ-3 - (2-メチル
 -ビリジーン-3-イル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒド
 ロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル] - ベンゾニトリ
 ル; (S) - 2 - [2 - [6-フルオロ-3 - (2-メ
 チル-ビリジーン-3-イル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒ
 ドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル] - ベンゾニトリ
 ル; (S) - 2 - [2 - [3 - (2-クロロ-ビリジ
 ン-3-イル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジ
 ヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル] - ベンゾニ
 トリル; (S) - 2 - [2 - [6-フルオロ-3 - (2-
 メチル-ビリジーン-3-イル) - 4-オキソ-3, 4-
 ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル] - 4-メ
 チル-ベンゾニトリル; (S) - 2 - [2 - [3 - (2-
 メチル-ビリジーン-3-イル) - 4-オキソ-3, 4-
 ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル] - ベン
 ゾニトリル; (S) - 6-フルオロ-3 - (2-メチル
 -ビリジーン-3-イル) - 2 - [2 - (チアゾール-2-
 イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン;
 (S) - 6-フルオロ-3 - (2-メチル-ビリジ
 ン-3-イル) - 2 - [2 - (2-メチル-チアゾール-4-
 イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン;
 (S) - 6-フルオロ-3 - (2-メチル-ビリジ
 ン-3-イル) - 2 - [2 - (4-メチル-チアゾール-4-
 イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン;
 (S) - 2 - [2 - (5-ジエチルアミノメチル-2-
 フルオロ-フェニル) - ビニル] - 6-フルオロ-3 -
 (2-メチル-ビリジーン-3-イル) - 3H-キナゾ
 リン-4-オン; (S) - 6-フルオロ-2 - [2 - (2-
 フルオロ-5-ビリジーン-1-イルメチル-フェニ
 ル) - ビニル] - 3 - (2-メチル-ビリジーン-3-イ
 ル) - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2-
 クロロ-ビリジーン-3-イル) - 2 - [2 - (2-フル
 オロ-フェニル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-
 オン; (S) - 3 - (2-クロロ-ビリジーン-3-イ
 ル) - 6-フルオロ-2 - [2 - (6-メチル-フェニ

ル-2-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オ
 ン; (S) - 3 - (2-クロロ-ビリジーン-3-イル) -
 6-フルオロ-2 - [2 - (フルオロ-フェニル) -
 ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 6-
 クロロ-2 - [2 - (2-フルオロ-フェニル) - ビニ
 ル] - 3 - (2-メチル-ビリジーン-3-イル) - 3H
 -キナゾリン-4-オン; (S) - 6-クロロ-2 -
 [2 - (2-フルオロ-フェニル) - ビニル] - 3 -
 (3-メチル-1-オキシ-ビリジーン-4-イル) - 3
 10 H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - [2 - (3 -
 (2-クロロ-ビリジーン-3-イル) - 6-フルオロ-
 4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イ
 ル) - ビニル] - ベンズアルデヒド; (S) - 3 - [2
 - [3 - (2-クロロ-ビリジーン-3-イル) - 4-オ
 キソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビ
 ニル] - ベンズアルデヒド; (S) - 3 - (2-クロ
 ロ-ビリジーン-3-イル) - 6-フルオロ-2 - [2 -
 (3-ヒドロキシメチル-フェニル) - ビニル] - 3H
 -キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2-クロロ
 20 ビリジーン-3-イル) - 2 - [2 - [3 - (1, 4-ジ
 オキサ-8-アザ-スピロ [4. 5] デセン-8-イル
 メチル-フェニル) - ビニル] - 6-フルオロ-3H-
 キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2-クロロ-ビ
 リジーン-3-イル) - 6-フルオロ-2 - [2 - [3 -
 (4-ビリジーン-1-イル-ビビリジーン-1-イルメ
 チル) - フェニル] - ビニル] - 3H-キナゾリン-4
 -オン; (S) - 2 - [2 - [3 - (2-クロロ-ビリ
 ジン-3-イル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-
 30 ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル] - ベン
 ゾニトリル; (S) - 2 - [2 - [3 - (2-クロロ
 -ビリジーン-3-イル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒド
 ロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル] - ベンゾニトリ
 ル; (S) - 2 - [2 - (2-フルオロ-フェニル) -
 ビニル] - 3 - (2-メチル-ビリジーン-3-イル) -
 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2-クロ
 ロ-ビリジーン-3-イル) - 6-フルオロ-2 - [2 -
 ヒドロキシ-フェニル) - ビニル] - 3H-キナゾ
 リン-4-オン; (S) - 6-フルオロ-3 - (2-メチル
 -ビリジーン-3-イル) - 2 - [2 - (メチル-チア
 40 ル-4-イル-エチル) - 3H-キナゾリン-4-オ
 ン; (S) - 6-フルオロ-3 - (2-クロロ-ビリ
 ジン-3-イル) - 2 - [2 - (2-ジメチルアミノ-メ
 チルチアゾール-4-イル) - ビニル] - 3H-キナ
 ゾリン-4-オン; (S) - 2 - [2 - (5-ジエチル
 アミノメチル-2-フルオロ-フェニル) - ビニル] - 6-
 フルオロ-3 - (4-メチル-ビリジーン-3-イル) -
 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 4-ジエチル
 アミノメチル-2 - { (2 - [6-フルオロ-3 - (4-
 50 -メチル-ビリジーン-3-イル) - 4-オキソ-3, 4-
 ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル) - ベン

ゾニトリル; (S) - 2 - [2 - (5-ジエチルアミノメチル-2-フルオロ-フェニル) - ビニル] - 6-フルオロ-3 - (3-メチル-ピラジリン-2-イル) - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 6-フルオロ-3 - (2-メチル-ピリジン-3-イル) - 2 - [2 - (2-ジメチルアミノ-メチルチアゾール-4-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 6-フルオロ-3 - (2-メチル-ピリジン-3-イル) - 2 - [2 - (2-メチル-オキソゾール-4-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 6-フルオロ-3 - (2-クロロ-ピリジン-3-イル) - 2 - [2 - (2-メチル-オキソゾール-4-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 6-フルオロ-3 - (2-クロロ-ピリジン-3-イル) - 2 - [2 - (4-メチル-ピリジン-3-イル) - 2 - [2 - (4-メチル-チアゾール-2-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2-クロロ-ピリジン-3-イル) - 6-フルオロ-2 - [2 - (2-ヒドロキシ-フェニル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; および、(S) - 6-フルオロ-2 - [2 - (2-フルオロ-5-ヒドロキシ-1-イルメチル-フェニル) - エチル] - 3 - (2-メチル-ピリジン-3-イル) - 3H-キナゾリン-4-オン; (C) 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - (2-ピリジン-2-イル-ビニル) - 3H-キナゾリン-4-オン; 3 - (2-プロモ-フェニル) - 2 - (2-ピリジン-2-イル-ビニル) - 3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-2 - (2-ピリジン-2-イル-ビニル) - 3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン; 3 - (2-クロロ-フェニル) - 2 - [2 - (6-メチル-ピリジン-2-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-2 - [2 - (6-メチル-ピリジン-2-イル) - ビニル] - 3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン; 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - (2-ピリジン-2-イル-エチル) - 3H-キナゾリン-4-オン; 6 - [2 - [3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル] - ピリジン-2-カルボアルデヒド; 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - [2 - (6-メチルアミノ-メチル-ピリジン-2-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; N - (6 - [2 - [3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル] - ピリジン-2-イルメチル) - N-メチル-アセトアミド; 3 - (2-クロロ-フェニル) - 2 - [2 - (4-ジエチルアミノ-メチル-ピリジン-2-イル) - ビニル] - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 6 - [2 - [3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル] - ピリジン-2

-カルボニトリル; 3 - (2-フルオロ-フェニル) - 2 - (2-ピリジン-2-イル-ビニル) - 3H-キナゾリン-4-オン; 3 - (2-プロモ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - (2-ピリジン-2-イル-ビニル) - 3H-キナゾリン-4-オン; 3 - (4-プロモ-2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - (2-ピリジン-2-イル-ビニル) - 3H-キナゾリン-4-オン; 3 - (2-クロロ-フェニル) - 2 - [2 - (6-ジエチルアミノ-メチル-ピリジン-2-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; N - (6 - [2 - [3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] - ビニル] - ピリジン-2-イル-メチル) - N-エチル-アセトアミド; 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - [2 - (6-フルオロ-メチル-ピリジン-2-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - [2 - (6-ピリジン-1-イルメチル-ピリジン-2-イル) - エチル] - 3H-キナゾリン-4-オン; 3 - (2-クロロ-フェニル) - 2 - [2 - (6 - [{エチル- (2-ヒドロキシ-エチル) - アミノ] - メチル] - ピリジン-2-イル) - ビニル] - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - [2 - [6 - (イソプロピルアミノ-メチル) - ピリジン-2-イル] - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6-フルオロ-2 - [2 - [6 - (2-メチル-ピリジン-1-イルメチル) - ピリジン-2-イル] - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; 3 - (2-クロロ-フェニル) - 2 - [2 - (6-エチルアミノ-メチル-ピリジン-2-イル) - ビニル] - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3 - (2-クロロ-フェニル) - 2 - [2 - (6-エトキシメチル-ピリジン-2-イル) - ビニル] - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3 - (2-クロロ-フェニル) - 2 - [2 - [6 - (2, 5-ジヒドロ-ピロル-1-イルメチル) - ピリジン-2-イル] - ビニル] - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3 - (2-クロロ-フェニル) - 2 - [2 - [6 - (4-メチル-ピリジン-1-イルメチル) - ピリジン-2-イル] - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; 6-プロモ-2 - [2 - (6-メチル-ピリジン-2-イル) - ビニル] - 3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン; 6-プロモ-2 - (2-ピリジン-2-イル-ビニル) - 3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3 - (2-ピリジン-2-イル-ビニル) - 2 - (2-ピリジン-2-イル-ビニル) - 3H-キナゾリン-4-オン; 1-ベジル-5 - (2-メチル- [1, 3] ジオキソラン-2-イル) - 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドル-3-カル

{2-[3-(2-クロロ-ビリジンを3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-メチル-ペンゾニトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-フルオロ-ペンゾニトリル; 2-[2-[3-(2-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-メチル-ペンゾニトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-メチル-ペンゾニトリル; および、2-[2-[3-(2-クロロ-ビリジンを3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ペンゾニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-ビリジンを2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル]-6-メチル-ニコチノニトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル]-ニコチノニトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル]-ペンゾニトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-ビリジンを3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル]-6-メチル-ニコチノニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-2-ビリジンを2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[2-[6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジンを3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル]-ペンゾニトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-ビリジンを3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル]-ペンゾニトリル; および、3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン; および、3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル)-ビリジンを2-イル]-2

-ヒドロキシ-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン;

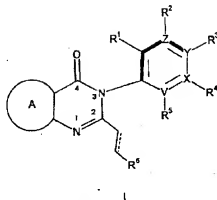
(E) 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(ビリジンを2-イルメチル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3-(2-メチル-フェニル)-2-[2-(ビリジンを2-イルメチル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(2-シアノフェニル)-アミノ]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ビリジンを2-イルメチル)-アミノ]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ビリジンを1-イルメチル-ビリジンを2-イルメチル)-アミノ]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(3-ビリジンを1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン; 3-(2-メチル-フェニル)-2-[2-(3-ビリジンを1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(3-ビリジンを1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン; 2-[2-[3-(2-クロロ-ビリジンを3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イルメチル]-アミノ]-ペンゾニトリル; 3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(3-ビリジンを1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(3-ビリジンを1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[2-(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[2-[3-(2-クロロ-ビリジンを3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ]-ペンゾニトリル; 2-[2-[3-(2-メチル-ビリジンを3-イル)-4-オキソ-

3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イルメチル]-ア
 ミノ)-ベンゾニトリル; 2-[[6-フルオロ-3-
 (2-メチル-フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒ
 ドロキナゾリン-2-イルメチル]-アミノ)-ニコ
 チノニトリル; 2-[[3-(2-クロロ-フェニル)
 -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イ
 ルメチル]-アミノ)-ニコチノニトリル; 2-[[3-
 (2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ
 -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イ
 ルメチル]-アミノ)-ベンゾニトリル; 3-[[3-
 (2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ
 -3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イルメチル]-
 アミノ)-ベンゾニトリル; 3-(2-クロロ-フェ
 ニル)-2-[[3-ジエチルアミノメチル-フェニル
 アミノ)-メチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-
 4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオ
 ロ-2-(ピリジン-2-イルアミノメチル)-3H-
 キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-ピリジ
 ン-3-イル)-6-フルオロ-2-(m-トリルアミ
 ノ-メチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-
 クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-
 [(6-メチル-ピリジン-2-イルアミノ)-メチ
 ル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロ
 ロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(ピリジン-2-イ
 ルアミノメチル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-
 (2-クロロ-ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-
 2-[[3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル
 アミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-
 フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-
 2-[[3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル
 アミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-
 (2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[(2-
 フルオロ-ベンジルアミノ)-メチル]-3H-キ
 ナゾリン-4-オン; N-[3-([3-(2-クロロ-
 フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジ
 ヒドロキナゾリン-2-イルメチル]-アミノ)-
 フェニル]-アセトアミド; 3-(2-クロロ-
 フェニル)-6-フルオロ-2-[[3-ピロリジン-
 1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-
 キナゾリン-4-オン; 2-[[3-(2-クロロ-
 フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジ
 ヒドロキナゾリン-2-イルメチル]-アミノ)-
 ニコチノニトリル; 3-(2-クロロ-ピリジ
 ン-3-イル)-6-フルオロ-2-[(2-フルオロ-
 フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-
 4-オン; 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フル
 オロ-2-[(6-メチル-ピリジン-2-イルアミ
 ノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; ならび

に

(F) 式:

【化7】



【式中、V、X、YおよびZは、全て炭素であるか、ま
 だは、それらのうちの1つが窒素であり、かつ、その他
 が炭素であり; R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の各々
 は、独立に、水素、ハロゲン、(C₁-C₄) アルキル、
 トリフルオロメチル、シアノ、(C₁-C₄) アルコキ
 シ、(C₁-C₄) アルキルチオおよびC(=O)-O-
 (C₁-C₄) アルキルから選択されるが、ただし、
 (a) 各V、XおよびZが炭素である時、R²がR¹と同一
 であることはできず; (b) R¹およびR²の少なくとも
 1つは、水素以外である必要があり; (c) V、X、
 YまたはZが窒素である時、それぞれ、R¹、R²、R³
 またはR⁴は、存在せず; 環Aは、縮合ヘテロ芳香族環
 であり、該ヘテロ芳香族環が5員環ヘテロ芳香族環また
 は6員環ヘテロ芳香族環であり、その6員環ヘテロ芳香
 族環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、
 式:

【化8】



を有し、その5員環ヘテロ芳香族環は、二環系の両環に
 共通な炭素原子と合わさって、式:

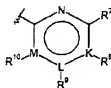
【化9】



を有し、前記環の位置“A”、“B”、“D”および
 “E”は、独立に、炭素または窒素から選択されてもよ
 く; 前記環の位置“F”、“G”および“J”は、独立

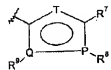
に、炭素、窒素、酸素または硫黄から選択されてもよいが、ただし、(a) "F"、"G" または "J" の2つより多くがヘテロ原子である場合、前記5員環ヘテロ芳香族環は、(1, 2, 3)-トリアゾール、(1, 2, 3)チアジアゾール、(1, 2, 5)チアジアゾールおよび(1, 2, 5)ジアザオキサゾールからなる群より選択され；(b) "F"、"G" または "J" のうちの2つがヘテロ原子である場合、そのヘテロ原子の1つのみが、酸素または硫黄であってもよく；前記縮合ヘテロ芳香族環は、水素；(C₁-C₆) アルキル；ハロゲン；トリフルオロメチル；アミノ-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキルアミノ-(CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆) アルキル-アミノ-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルコキシ；ヒドロキシ(C₁-C₆) アルキル；(C₁-C₆) アルキル-オ-(C₁-C₆) アルキル；-CN；(C₁-C₆) アルキル-CO-O-(C₁-C₆) アルキル-；(C₁-C₆) アルキル-O-CO-O-(C₁-C₆) アルキル；(C₁-C₆) アルキル-CO-O-；ヒドロキシ；-NO₂；R¹³-C(=O)-；R¹⁴-O-C(=O)-；ジ(C₁-C₆) アルキル-N-C(=O)-；(C₁-C₆) シクロアルキルおよびR¹³-NH-C(=O)-；ならびに、ハロ、(C₁-C₆) アルキル、-CN または -CF₃ で任意に置換されたフェニルより選択される置換基と追加の結合を形成することのできる炭素または窒素のいずれか上を、任意に、独立に、置換されていてもよく；R¹は、式Ph¹で表されるフェニルまたは5員環ヘテロ環もしくは6員環ヘテロ環であり、その6員環ヘテロ環は、式：

【化10】



【式中、"N"は、窒素である。】を有し、前記環の位置"K"、"L"および"M"は、独立に、炭素または窒素より選択されてもよく、ただし、"K"、"L"または"M"の1つのみが窒素であってもよく；その5員環ヘテロ環は、式：

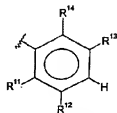
【化11】



を有し、前記環の位置"P"、"Q"および"T"は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄より選択されてもよく、ただし、"P"、"Q"または"T"の1つのみが酸素または硫黄であってもよく、"P"、"Q"また

は"T"の少なくとも1つは、ヘテロ原子である必要があり；前記Ph¹は、式：

【化12】



【式中、各R¹³は、独立に、水素または(C₁-C₆) アルキルである。】で表される基であり；R¹、R¹³およびR¹⁴の各々は、独立に、水素；1個～3個のハロゲン原子で任意に置換された(C₁-C₆) アルキル；ハロ；CF₃；1個～3個のハロゲン原子で任意に置換された(C₁-C₆) アルコキシ；(C₁-C₆) アルキルチオ；R¹⁴O-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-NH-(CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆) アルキル-N-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) シクロアルキル-NH-(CH₂)_n-；H₂N-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-HN-(C=O)-(CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆) アルキル-N-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) シクロアルキル-NH-(C=O)-(CH₂)_n-；R¹⁴O-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-(O=C)-O-(CH₂)_n-；アルキル-；(C₁-C₆) アルキル-O-(O=C)-O-(C₁-C₆) アルキル-；(C₁-C₆) アルキル-O-(O=C)-O-(C₁-C₆) アルキル-；(C₁-C₆) アルキル-O-(O=C)-NH-(CH₂)_n-；H(O=C)-NH-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-O-(O=C)-N-[(C₁-C₆) アルキル] (CH₂)_n-；H(O=C)-N-[(C₁-C₆) アルキル] (CH₂)_n-；ヒドロキシ；H-C(=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-C(=O)-；(C₁-C₆) アルキル-O-C(=O)-；R¹⁴-O-C(=O)-；アミノ-(CH₂)_n-；ヒドロキシ-(C₁-C₆) アルキル-；(C₁-C₆) アルキル-O-(C₁-C₆) アルキル-；および、シアノから選択され；R¹、R¹³およびR¹⁴の各々は、独立に、水素；1個～3個のハロゲン原子で任意に置換された(C₁-C₆) アルキル；ハロ；CF₃；1個～3個のハロゲン原子で任意に置換された(C₁-C₆) アルコキシ；(C₁-C₆) アルキルチオ；R¹⁴O-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-NH-(CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆) アルキル-N-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) シクロアルキル-NH-(CH₂)_n-；H₂N-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) アルキル-HN-(C=O)-(CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆) アルキル-N-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆) シクロアルキル-NH-(C=O)-(CH₂)_n-；R¹⁴O-(C=O)-(CH₂)_n-；

(C₁-C₆) アルキル-O(=C)-O-(C₁-C₆) アルキル-; (C₁-C₆) アルキル-O(=O)-O-(C₁-C₆) アルキル-; (C₁-C₆) アルキル-O(=C)-O-(C₁-C₆) アルキル-O(=C)-NH-(CH₂)_n-; H(O=C)-NH-(CH₂)_n-; (C₁-C₆) アルキル-O(=C)-N-[(C₁-C₆) アルキル] (CH₂)_n-; H(O=C)-N-[(C₁-C₆) アルキル] (CH₂)_n-; ヒドロキシ-; H-C(=O)-O-(CH₂)_n-; (C₁-C₆) アルキル-C(=O)-; (C₁-C₆) アルキル-O-C(=O)-; R¹¹-(CH₂)_n-O-C(=O)-; アミノ-(CH₂)_n-; ヒドロキシ-(C₁-C₆) アルキル-; (C₁-C₆) アルキル-O-(C₁-C₆) アルキル-; -CHO; および、シアンから選択され; 各R¹¹は、独立に、水素またはハロゲンであり; 各R¹¹は、独立に、水素、(C₁-C₆) アルキル、(C₁-C₆) アルキル-C(=O)-、(C₁-C₆) アルキル-O-C(=O)-、(C₁-C₆) アルキル-NH-C(=O)-またはジ(C₁-C₆) アルキル-N-C(=O)-であり; 各nは、水素、シアノ、(C₁-C₆) アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、-CHOまたは(C₁-C₆) アルコキシであり; nは、0~3の整数であり; pは、0~3の整数であり; 点線で表した結合は、任意の二重結合であるが; ただし、R¹¹が水素である時、R¹¹およびR¹¹'の1つは、水素以外である。]で表されるアトロプ異性体; である方法。

【請求項7】 前記ドーパミンアンタゴニスト療法が、L-ドーパの投与または末梢ドーパチカルボキシラーゼの阻害剤と組み合わせたL-ドーパの投与を含む処置である、請求項6に記載の方法。

【請求項8】 前記末梢ドーパチカルボキシラーゼの阻害剤がカルビドーパまたはベンゼラジドである、請求項7に記載の方法。

【請求項9】 前記化合物が、群(A)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項8に記載の方法。

【請求項10】 前記化合物が、群(B)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項9に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ドーパミンアンタゴニスト療法の使用によって生ずる哺乳動物、例えば、ヒトのジスキネジアを処置するために、AMPAレセプターアンタゴニストを投与する方法に関する。本発明というドーパミンアンタゴニスト療法は、概して、中枢神経系の疾患、例えば、パーキンソン病の処置に使用される。詳しくは、本発明は、PCT国際出願Nos. PCT/1897/00134(1997年2月17日出願)、米国仮特許出願No. 60/038905(1997年2月28日出願)、米国仮特許出願No. 50

60/049082(1997年6月9日出願)、米国仮特許出願No. 60/049083(1997年6月9日出願)、米国仮特許出願No. 60/038540(1997年2月28日出願)、発明者としてBertrand L. Chenard, Williard M. Welch and Anthony R. Reinholdによって1997年7月21日に出版された"Quinazolin-4-one AMPA Antagonists"と題する米国仮特許出願および発明者としてBertrand L. Chenard and Williard M. Welchによって1997年8月27日に出版された"Novel Atroisomers Of 2,3-Disubstituted-(5,6)-Heterocaryl fused-Pyrimidin-4-ones"と題する米国仮特許出願に開示されており、特許請求されている1種以上のAMPAレセプターアンタゴニストを使用するようなジスキネジアの処置に関する。前述の米国仮特許出願およびPCT国際特許出願は、それらの実体を参考とすることによって本明細書に組み込む。

【0002】

【従来の技術】 ジスキネジアは、付随的な身体的運動であり、例えば、舞踏病、震え、バリスム、ジストニー、アテトーシス、ミオクローヌスおよびチックを挙げることができる。ジスキネジアは、パーキンソン病の身体的症状の処置によって生ずることが多い。パーキンソン病は、震え、硬直、運動緩徐および体位不安定性を特徴とする。このような運動性の異常は、ドーパミンレセプター刺激を増大する療法によって軽減することができる。これら療法としては、ドーパミンレセプターを直接刺激する薬剤(例えば、プロモクリプテン)またはドーパミンのレベルを増大する薬剤(例えば、L-ドーパ、または、ドーパミン代謝を阻害する薬剤)が挙げられる。本発明において、ドーパミンレセプター刺激を増大するような処置は、概して、ドーパミンアンタゴニスト療法と称す。パーキンソン病を処置するためのドーパミンアンタゴニスト療法の慢性投与期間の後、新たな運動性異常が現れる。ドーパミンアンタゴニスト療法に付随する運動の異常としては、舞踏病ジスキネジアおよびジストニーが挙げられる。本発明は、以下に規定するようなAMPAレセプターアンタゴニストの投与を介する中枢神経系(CNS)疾患、特に、パーキンソン病の処置におけるドーパミンアンタゴニスト療法に付随するジスキネジアの処置に関する。

【0003】 本発明に従い使用することのできる化合物は、グルタメートレセプターのAMPAサブタイプのアンタゴニストである。グルタメートは、哺乳動物の中枢神経系における主要な刺激神経伝達体である。グルタメートのシナプス伝達は、α-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸(AMPA)、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)、カニン酸(KA)およびメタグルタミン酸(metabotropic)レセプターを含む数種のファミリーによって媒介される。AMPAレセプターサブタイプは、運動に

ルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル]-ビリジ-2-イルメチル)-N-メチル-アセトアミド; (S)-6-[2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル]-ビリジ-2-カルボニトリル; (S)-3-(2-フルオロフェニル)-2-(2-ビリジ-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-プロモフェニル)-6-フルオロ-2-(2-ビリジ-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(4-プロモ-2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(2-ビリジ-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノ)メチル-ビリジ-2-イル-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-N-(6-[2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル]-ビリジ-2-イルメチル)-N-エチル-アセトアミド; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-フルオロメチル-ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシル-1-イルメチル-ビリジ-2-イル)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-[エチル(2-ヒドロキシル)エチル]-アミノ)メチル]-ビリジ-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-[6-(イソプロピルアミノ)メチル]-ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-[6-(2-メチル-ビビリジ-1-イルメチル)-ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-[6-(4-メチル-ビビリジ-1-イルメチル)-ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-プロモ-2-[2-(6-メチル-ビビリジ-2-イル)-ビニル]-3-オ-トリル-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-プロモ-2-(2-ビリジ-2-イル-ビニル)-3-オ-トリル

-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-フルオロフェニル)-2-(2-ビリジ-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-メチル-2-(2-ビリジ-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-ジメチルアミノ)メチル-ビリジ-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-フルオロフェニル)-2-[2-(6-メチル-ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-[2-(2-ジメチルアミノ)エチル]-メチル-アミノ)メチル]-ビリジ-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシメチル-ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-酢酸6-[2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ビニル]-ビリジ-2-イルメチルエステル; (S)-6-[2-[3-(2-プロモフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ビニル]-ビリジ-2-カルボアルデヒド; (S)-3-(2-プロモフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノ)メチル-ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-酢酸6-[2-[3-(2-プロモフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ビニル]-ビリジ-2-イルメチルエステル; (S)-ジエチルアミノ-酢酸6-[2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ビニル]-ビリジ-2-イルメチルエステル; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-ジフルオロメチル-ビリジ-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メトキシ-ビリジ-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-2-[2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ビニル]-6-メチル-ニコチン-ニコチン-トリル; (S)-2-[2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-エチル]-6-メチル-ニコチン-ニコチン-トリル; (S)-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(2-ビリジ-2-イル)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(4, 6-ジ

メチル-ビリジジン-2-イル) -ビニル] -6-フル
 オロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -2-[2-
 [3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-
 -オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]
 -ビニル] -ニコチノニトリル; (S) -3-(2-クロ
 ロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-[
 [3-メチル-ブチルアミノ]-メチル]-ビリジ
 ジン-2-イル) -エチル]-3H-キナゾリン-4-オ
 ン; (S) -2-[2-[3-(2-クロロ-フェ
 ニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ
 キナゾリン-2-イル] -エチル] -ニコチノニトリ
 ル; (S) -2-[2-(6-クロロ-4-オキソ-3-
 -o-トリル-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イ
 ル)-ビニル] -ベンゾニトリル; (S) -2-[2-
 [3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-
 -オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]
 -ビニル] -4-メチル-ベンゾニトリル; (S) -3-
 (2-ブromo-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-
 (6-ヒドロキシメチル-ビリジジン-2-イル) -ビ
 ニル] -3H-キナゾリン-4-オン; および、(S) -
 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-
 [2-(6-ビリジジン-1-イルメチル-ビリジ
 ジン-2-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オ
 ン; (B) (S) -6-フルオロ-2-[2-(2-フル
 オロ-フェニル) -ビニル] -3-(2-メチル-ビ
 リジン-3-イル) -3H-キナゾリン-4-オン;
 (S) -2-[2-[6-フルオロ-3-(2-メチル
 -ビリジン-3-イル) -4-オキソ-3, 4-ジヒ
 ドロ-キナゾリン-2-イル] -ビニル] -ベンゾ
 ニトリル; (S) -2-[2-[6-フルオロ-3-(2-メ
 チル-ビリジン-3-イル) -4-オキソ-3, 4-ジ
 ヒドロ-キナゾリン-2-イル] -ビニル] -ベン
 ゾニトリル; (S) -2-[2-[6-フルオロ-3-(2-
 メチル-ビリジン-3-イル) -4-オキソ-3, 4-
 ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -ビニル] -4-メ
 チル-ベンゾニトリル; (S) -2-[2-[3-(2-
 メチル-ビリジン-3-イル) -4-オキソ-3, 4-
 ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -ビニル] -ベン
 ゾニトリル; (S) -6-フルオロ-3-(2-メチル
 -ビリジン-3-イル) -2-[2-(チアゾール-2-
 -イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン;
 (S) -6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジ
 ジン-3-イル) -2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-
 -イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン;
 (S) -6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジ
 ジン-3-イル) -2-[2-(4-メチル-チアゾール-4-
 -イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン;

(S) -2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-
 フルオロ-フェニル) -ビニル] -6-フルオロ-3-
 (2-メチル-ビリジジン-3-イル) -3H-キナゾ
 リン-4-オン; (S) -6-フルオロ-2-[2-(2-
 フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチル-フェ
 ニル-2-イル) -ビニル] -3-(2-メチル-ビリ
 ジン-3-イル) -3H-キナゾリン-4-オン; (S)
 -3-(2-クロロ-ビリジジン-3-イル) -2-[2-
 (2-フルオロ-フェニル) -ビニル] -3H-キ
 ナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロ-ビリ
 ジン-3-イル) -6-フルオロ-2-[2-(6-メチ
 ル-フェニル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オ
 ン; (S) -3-(2-クロロ-ビリジジン-3-イル)
 -6-フルオロ-2-[2-(フルオロ-フェニル) -
 ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-
 クロロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル) -ビ
 ニル] -3-(2-メチル-ビリジジン-3-イル) -3H
 -キナゾリン-4-オン; (S) -6-クロロ-2-
 [2-(2-フルオロ-フェニル) -ビニル] -3-
 (3-メチル-1-オキシ-ビリジジン-4-イル) -3
 H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-(3-
 (2-クロロ-ビリジジン-3-イル) -6-フルオ
 ロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イ
 ル) -ビニル] -ベンズアルデヒド; (S) -3-[2-
 [3-(2-クロロ-ビリジジン-3-イル) -4-オ
 キソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -
 ビニル] -ベンズアルデヒド; (S) -3-(2-クロ
 ロ-ビリジン-3-イル) -6-フルオロ-2-[2-
 (3-ヒドロキシメチル-フェニル) -ビニル] -3H
 -キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロ-
 ビリジン-3-イル) -2-[2-[3-(1, 4-ジ
 オキサ-8-アザ-スビロ[4. 5] セセン-8-イル
 メチル) -フェニル] -ビニル] -6-フルオロ-3H
 -キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロ-
 ビリジン-3-イル) -6-フルオロ-2-[2-[3-
 (4-ピロリジン-1-イル-ヘビリジン-1-イル
 メチル) -フェニル] -ビニル] -3H-キナゾ
 リン-4-オン; (S) -2-[2-[3-(2-クロロ-ビ
 リジン-3-イル) -6-フルオロ-4-オキソ-3,
 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -ビニル] -
 ベンゾニトリル; (S) -2-[2-[3-(2-クロ
 ロ-ビリジン-3-イル) -4-オキソ-3, 4-ジヒ
 ドロ-キナゾリン-2-イル] -ビニル] -ベン
 ゾニトリル; (S) -2-[2-(2-フルオロ-フェ
 ニル) -ビニル] -3-(2-メチル-ビリジジン-3-
 イル) -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-
 クロロ-ビリジン-3-イル) -6-フルオロ-2-[2-
 ヒドロキシ-フェニル) -ビニル] -3H-キナ
 ゾリン-4-オン; (S) -6-フルオロ-3-(2-メチ
 ル-ビリジン-3-イル) -2-[2-(2-メチル-チ

41

アゾール-4-イル-エチル]-3H-キナゾリン-4-
 オン;(S)-6-フルオロ-3-(2-クロロ-ビ
 リジン-3-イル)-2-[2-(2-ジメチルアミノ
 -メチルチアゾール-4-イル)-ピニル]-3H-キ
 ナゾリン-4-オン;(S)-2-[2-(5-ジエチ
 ルアミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピニル]
 -6-フルオロ-3-(4-メチル-ビリジン-3-イ
 ル)-3H-キナゾリン-4-オン;(S)-4-ジェ
 チルアミノメチル-2-[2-(6-フルオロ-3-
 (4-メチル-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-
 3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ピニル]
 -ベンゾニトリル;(S)-2-[2-(5-ジエチル
 アミノメチル-2-フルオロフェニル)-ピニル]-
 6-フルオロ-3-(3-メチル-ピラジン-2-イ
 ル)-3H-キナゾリン-4-オン;(S)-6-フル
 オロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-2-
 [2-(2-ジメチルアミノ-メチルチアゾール-4-
 イル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジン-
 3-イル)-2-[2-(2-メチル-オキサゾール-
 4-イル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン;
 (S)-6-フルオロ-3-(2-クロロ-ビリジン-
 3-イル)-2-[2-(チアゾール-2-イル)-ピ
 ニル]-3H-キナゾリン-4-オン;(S)-6-フル
 オロ-3-(4-メチル-ビリジン-3-イル)-2-
 [2-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ピニ
 ル]-3H-キナゾリン-4-オン;(S)-3-(2-
 クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-
 [2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-ピニル]-3H-
 キナゾリン-4-オン;および、(S)-6-フルオ
 ロ-2-[2-(2-フルオロ-5-ビリジン-1-
 イルメチル-フェニル)-エチル]-3-(2-メチル
 -ビリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オ
 ン;

(C) 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ
 -2-(2-ビリジン-2-イル-ピニル)-3H-キ
 ナゾリン-4-オン;3-(2-プロモ-フェニル)-
 2-(2-ビリジン-2-イル-ピニル)-3H-キナ
 ゾリン-4-オン;6-クロロ-2-(2-ビリジン-
 2-イル-ピニル)-3-オ-トリル-3H-キナゾリ
 ン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル)-2-
 [2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ピニル]
 -3H-キナゾリン-4-オン;6-クロロ-2-[2-
 (6-メチル-ビリジン-2-イル)-ピニル]-3-
 -オ-トリル-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-
 クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ビリ
 ジン-2-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-オ
 ン;6-(2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-
 フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリ
 ン-2-イル)-ピニル]-ビリジン-2-カルボアルデ

42

ヒド;3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-
 2-[2-(6-メチルアミノメチル-ビリジン-2-
 イル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン;N-
 (6-(2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フル
 オロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-
 2-イル)-ピニル]-ビリジン-2-イルメチル)-
 N-メチル-アセトアミド;3-(2-クロロ-フェ
 ニル)-2-[2-(4-ジエチルアミノメチル-ビリ
 ジン-2-イル)-ピニル]-6-フルオロ-3H-キ
 ナゾリン-4-オン;6-(2-[3-(2-クロロ-フ
 ェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒ
 ドロ-キナゾリン-2-イル)-ピニル]-ビリジン-2
 -カルボニトリル;3-(2-フルオロ-フェニル)-
 2-(2-ビリジン-2-イル-ピニル)-3H-キナ
 ゾリン-4-オン;3-(2-プロモ-フェニル)-6-
 フルオロ-2-(2-ビリジン-2-イル-ピニル)-
 3H-キナゾリン-4-オン;3-(4-プロモ-2-
 クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ビリ
 ジン-2-イル-ピニル)-3H-キナゾリン-4-オ
 ン;3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-
 ジエチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ピ
 ニル]-3H-キナゾリン-4-オン;N-(6-(2-
 [3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-
 オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-
 ピニル]-ビリジン-2-イル-メチル)-N-エチル
 -アセトアミド;3-(2-クロロ-フェニル)-6-
 フルオロ-2-[2-(6-フルオロメチル-ビリジ
 ン-2-イル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オ
 ン;3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2
 -[2-(6-ビリジン-1-イルメチル-ビリジン
 -2-イル)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オ
 ン;3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-
 {エチル(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ}-
 メチル)-2-ビリジン-2-イル)-6-フルオロ-
 3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フェ
 ニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-(イソプロ
 ビルアミノ-メチル)-ビリジン-2-イル)-ピニ
 ル]-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-
 フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-(2-メチ
 ルピペリジン-1-イルメチル)-ビリジン-2-イ
 ル)-ピニル]-3H-キナゾリン-4-オン;3-
 (2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-エチルア
 ミノメチル-ビリジン-2-イル)-ピニル]-6-フル
 オロ-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロ
 ロ-フェニル)-2-[2-(6-エトキシメチル-ビ
 リジン-2-イル)-ピニル]-6-フルオロ-3H-
 キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル)-
 2-(2-[6-(2,5-ジヒドロ-ピロール-1-
 イルメチル)-ビリジン-2-イル)-ピニル]-6-
 フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-

クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-(4-メチル-ビビリジン-1-イルメチル)-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-プロモ-2-[2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン; 6-プロモ-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3-(2-フルオロフェニル)-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 1-ベンジル-5-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-カルボン酸(3-フェニルカルバモイルフェニル)-アミド; 3-(2-クロロフェニル)-6-メチル-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-ジメチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 6-フルオロ-3-(2-フルオロフェニル)-2-[2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-ジメチルアミノエチル)-メチルアミノ]-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 酢酸6-(2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ビニル]-ビリジン-2-イルメチルエステル; 6-(2-[3-(2-プロモフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ビニル]-ビリジン-2-カルボアルデヒド; 3-(2-プロモフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-プロモフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 酢酸6-(2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ビニル]-ビリジン-2-イルメチルエステル; 3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メトキシメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; ジエチルアミノ-酢酸6-(2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ビニル]-ビリジン-2-イルメチルエステル; 6-フルオロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチル-チアゾ-

ル-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-プロモフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; および、3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ビリジン-1-イルメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;

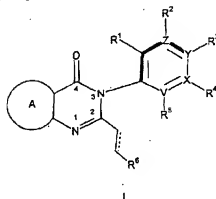
(D) 6-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[2-(3-(2-クロロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-ニコチノトリル; 2-[2-(3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-ニコチノトリル; 2-[2-[6-クロロ-3-(2-メチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル]-ニコチノトリル; 3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(3-ジエチルアミノメチルフェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(3-ビリジン-1-イルメチルフェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-2-[2-(3-ジエチルアミノメチルフェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[2-(3-ジエチルアミノメチルフェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-6-フルオロ-3-(2-フルオロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[2-(3-ジエチルアミノメチルフェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[2-(3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-6-メチル-ニコチノトリル; 2-[2-(3-(2-クロロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-6-メチル-ニコチノトリル; 2-[2-[6-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル]-6-メチル-ニコチノトリル; 2-[2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-6-メチル-ニコチノトリル; 2-[2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-1-ヒドロキシ-ビニル]-6-フルオロ-ニコチノトリル; 2-[2-[3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ

(2-クロロフェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチルフェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-クロロピリジン-3-イル)-2-[(3-ジエチルアミノメチルフェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチルフェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[(3-(2-クロロピリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イルメチル)-アミノ]-ベンゾニトリル; 2-[(3-(2-メチルピリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イルメチル)-アミノ]-ベンゾニトリル; 2-[(6-フルオロ-3-(2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イルメチル)-アミノ]-ニコチノニトリル; 2-[(3-(2-クロロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イルメチル)-アミノ]-ニコチノニトリル; 2-[(3-(2-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イルメチル)-アミノ]-ベンゾニトリル; 3-[(3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イルメチル)-アミノ]-ベンゾニトリル; 3-(2-クロロフェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチルフェニルアミノ)-メチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(ピリジン-2-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[(6-メチルピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[(3-ヒロリジン-1-イルメチルフェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[(2-フルオロベンジルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; N-(3-[(3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イルメチル)-アミノ]-フェニル)-アセトアミド; 3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[(3-ヒロリジン-1-イルメ

チルフェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-[(3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イルメチル)-アミノ]-ニコチノニトリル; 3-(2-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[(2-フルオロフェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; および、3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[(6-メチルピリジン-2-イルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン; ならびに、

(F) 式:

[化13]



[式中、V、X、YおよびZは、全て炭素であるか、または、それらのうちの1つが窒素であり、かつ、その他が炭素であり; R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵の各々が、独立に、水素、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、トリフルオロメチル、シアノ、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルキルチオおよびC(=O)-O-(C₁-C₆)アルキルから選択されるが、ただし、(a) V、XおよびZが炭素である時、R¹は、R¹と同一であることはできず; (b) R²およびR³の少なくとも1つは、水素以外である必要があり; (c) V、X、YまたはZが窒素である時、それぞれ、R¹、R²、R³またはR⁴は、存在せず; 環Aが、縮合ヘテロ芳香族環であり、該ヘテロ芳香族環が5員環ヘテロ芳香族環または6員環ヘテロ芳香族環であり、その6員環ヘテロ芳香族環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、

[化14]



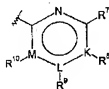
を有し、その5員環ヘテロ芳香族環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、式：

【化15】



を有し、前記環の位置“A”、“B”、“D”および“E”は、独立に、炭素または窒素から選択されてもよく、前記環の位置“F”、“G”および“J”は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄から選択されてもよいが、ただし、(a) “F”、“G”または“J”の2つより多くがヘテロ原子である場合、前記5員環ヘテロ芳香族環は、(1, 2, 3)-トリアゾール、(1, 2, 3)チアジアゾール、(1, 2, 5)チアジアゾールおよび(1, 2, 5)オキサジアゾールからなる群より選択され；(b) “F”、“G”または“J”のうちの2つがヘテロ原子である場合、そのヘテロ原子1つのみが、酸素または硫黄であってもよく；前記縮合ヘテロ芳香族環は、水素；(C₁-C₆)アルキル；ハロゲン；トリフルオロメチル；アミノ- (CH₂)_n-；(C₁-C₆)アルキルアミノ- (CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆)アルキルアミノ- (CH₂)_n-；(C₁-C₆)アルコキシ；ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル；(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル-；-CN；(C₁-C₆)アルキル-CO-O-(C₁-C₆)アルキル-；(C₁-C₆)アルキル-O-CO-O-(C₁-C₆)アルキル；(C₁-C₆)アルキル-CO-O-；ヒドロキシ；-NO₂；R¹¹-C(=O)-；R¹¹-O-C(=O)-；ジ(C₁-C₆)アルキル-N-C(=O)-；(C₁-C₆)シクロアルキルおよびR¹¹-NH-C(=O)-；ならびに、ハロ、(C₁-C₆)アルキル、-CNまたは-CF₃で任意に置換されたフェニルより選択される置換基と追加の結合を形成することのできる炭素または窒素のいずれか上を、任意に、独立に、置換されていてもよく；R¹は、式Ph¹で表されるフェニルまたは5員環ヘテロ環もしくは6員環ヘテロ環であり、その6員環ヘテロ環は、式：

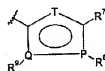
【化16】



【式中、“N”は、窒素である。】を有し、前記環の位置“K”、“L”および“M”は、独立に、炭素または窒素から選択されてもよく、ただし、“K”、“L”ま

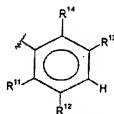
たは“M”の1つのみが窒素であってもよく；その5員環ヘテロ環は、式：

【化17】



を有し、前記環の位置“P”、“Q”および“T”は、独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄より選択されてもよく、ただし、“P”、“Q”または“T”の1つのみが酸素または硫黄であってもよく、“P”、“Q”または“T”の少なくとも1つは、ヘテロ原子である必要がある；前記Ph¹は、式：

【化18】



【式中、各R¹¹は、独立に、水素または(C₁-C₆)アルキルである。】で表される基であり、R¹、R¹¹およびR¹⁴の各々は、水素；1個～3個のハロゲン原子で任意に置換された(C₁-C₆)アルキル；ハロ；CF₃；1個～3個のハロゲン原子で任意に置換された(C₁-C₆)アルコキシ；(C₁-C₆)アルキルチオ；R¹¹O-(CH₂)_n-；(C₁-C₆)アルキル-NH-(CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆)アルキル-N-(CH₂)_n-；(C₁-C₆)シクロアルキル-NH-(CH₂)_n-；H；N-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆)アルキル-NH-N-(C=O)-(CH₂)_n-；ジ(C₁-C₆)アルキル-N-(C=O)-(CH₂)_n-；R¹¹O-(C=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆)アルキル-O-(C=O)-(C₁-C₆)アルキル-；(C₁-C₆)アルキル-O-(O=C)-O-(C₁-C₆)-アルキル-；(C₁-C₆)アルキル-O(=C)-O-；(C₁-C₆)アルキル-O(=C)-NH-(CH₂)_n-；H(O=C)-NH-(CH₂)_n-；(C₁-C₆)アルキル-O(=C)-N[(C₁-C₆)アルキル](CH₂)_n-；H(O=C)-N-[(C₁-C₆)アルキル](CH₂)_n-；ヒドロキシ；H-C(=O)-(CH₂)_n-；(C₁-C₆)アルキル-C(=O)-；(C₁-C₆)アルキル-O-C(=O)-；R¹¹-CH₂-；-O-C(=O)-；アミノ- (CH₂)_n-；ヒドロキシ- (C₁-C₆)アルキル-；(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル-；および、シアンから選択され；R¹、R¹²およびR¹³の

各々は、独立に、水素；1個〜3個のハロゲン原子で任意に置換された (C_1-C_3) アルキル；ハロゲン； CF_3 ；1個〜3個のハロゲン原子で任意に置換された (C_4-C_6) アルコキシ； (C_4-C_6) アルキルチオ； $R^{1*}O-(CH_2)_n-$ ； (C_4-C_6) アルキル-NH- $(CH_2)_n-$ ；ジ (C_4-C_6) アルキル-N- $(CH_2)_n-$ ； (C_4-C_6) シクロアルキル-NH- $(CH_2)_n-$ ； $H_2N-C(=O)-(CH_2)_n-$ ； (C_4-C_6) アルキル-HN- $(C(=O)-(CH_2)_n-$ ；ジ (C_4-C_6) アルキル-N- $(C(=O)-(CH_2)_n-$ ； (C_4-C_6) シクロアルキル-NH- $(C(=O)-(CH_2)_n-$ ； $R^{1*}O-(C(=O)-(CH_2)_n-$ ； (C_4-C_6) アルキル- $(O=C)-O-(C_4-C_6)$ アルキル- (C_4-C_6) アルキル- $O-(O=C)-O-(C_4-C_6)$ アルキル- (C_4-C_6) アルキル- $(O=C)-O-(C_4-C_6)$ アルキル- $(O=C)-NH-(CH_2)_n-$ ； $H(O=C)-NH-(CH_2)_n-$ ； (C_4-C_6) アルキル- $(O=C)-N[(C_4-C_6)アルキル](CH_2)_n$ ； $H(O=C)-N-[(C_4-C_6)アルキル](CH_2)_n$ ；ヒドロキシ； $H-C(=O)-(CH_2)_n-$ ； (C_4-C_6) アルキル- $C(=O)-$ ； (C_4-C_6) アルキル- $O-C(=O)-$ ； $R^{1*}-(CH_2)_n-O-C(=O)-$ ；アミノ $(CH_2)_n-$ ；ヒドロキシ (C_4-C_6) アルキル； (C_4-C_6) アルキル- $C(=O)-$ ； (C_4-C_6) アルキル- $-CHO$ ；および、シフトから選択され；各 R^{1*} は、独立に、水素またはハロゲンであり；各 R^{1*} は、独立に、水素、 (C_4-C_6) アルキル、 (C_4-C_6) アルキル- $C(=O)-$ 、 (C_4-C_6) アルキル- $O-C(=O)-$ 、 (C_4-C_6) アルキル-NH- $(C(=O)-$ またはジ (C_4-C_6) アルキル-N- $(C(=O)-$ であり；各々は、水素、シアノ、 (C_4-C_6) アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $-CHO$ または (C_4-C_6) アルコキシであり； n は、0〜3の整数であり； p は、0〜3の整数であり；点線で表した結合は、任意の二重結合である；ただし、 R^{1*} が水素である時、 R^{1*} および R^{1*} の1つは、水素以外である。]で表されるアトロプ異性体；であると定義される方法に係る。

【0006】上記方法の具体的な実施態様において、前記ドーパミンゴニスト療法は、ドーパバの投与、または、例えば、カルビドパまたはベンゼラジドのような抹消ドーパデカルボギンシラーゼの阻害剤と組み合わせたドーパバの投与を含む処理である。

【0007】上記方法のうち1つの具体的な実施態様において、前記化合物は、群(A)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0008】上記方法のうち1つの具体的な実施態様において、前記化合物は、群(B)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0009】本発明は、また、哺乳動物、例えば、ヒト

におけるドーパミンアゴニストに付随するジスケネジーを処置する方法であって、前記哺乳動物に、AMPAレセプター拮抗有効量の群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)もしくは(F)の化合物、または、前記化合物の薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)が上記定義した通りである方法に係る。

【0010】本発明は、また、哺乳動物、例えば、ヒトのドーパミンアゴニスト療法に付随するジスケネジーを処置する方法であって、前記哺乳動物に、PCT国際出願公開No. WO 97/19066に記載されているAMPAレセプター；Neurosearch(Denmark)によって開発され、市販されている化合物“NS-1201”または“NS-409”；Eli Lilly(United States)の化合物“LY-311446(2-アミノ-3-(2-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ)フェニル)プロピオン酸)”、“LY-300164(7-アセチル-5-(4-アミノフェニル)-8(R)-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-1,3,9-ジオキサソロ(4,5h)(2,3)ベンゾジアゼピン)”、“LY-293606”、“LY-293558”もしくは“GYKI-53655”または20th CINP(Melbourne), 1996, Abs 5-40-14に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト；Novo Nordisk(Denmark)の化合物“NNC-07-0775”もしくはPCT国際出願公開No. WO 96/15100に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト；Symphony Pharmaceuticals(United States)の化合物“SYM-2206”(4-(アミノフェニル)-1-メチル-6,7-(メチレンジオキシ)-N-ブチル-1,2-ジヒドロフタラジン-2-カルボキサミド)もしくはJo urnal of Medicinal Chemistry, 1996, 39, 343に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト；Servier(France)の化合物“S-17825”(8,7-ジクロロ-2-(1H)-オキサキノリン-3-リン酸もしくはJo urnal of Medicinal Chemistry, 1996, 39, 197に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト；2-カルボキシル-1-メチル-7-トリフルオロメチルイミダゾ(1,2-a)キノキサリン-4(5H)-オンもしくはPCT国際公開Nos. WO 95/21842, WO 96/08492およびWO 96/08493に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト；6-(4-ピリジニル)-1H-1,2,3-トリアゾロ(4,5-a)ピリミジン-4-(5H)-オンもしくはJo urnal of Medicinal Chemistry 1995, 38, 587に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト；PCT国際公開Nos. WO 94/26747, WO 95/19346, WO 95/12594, WO 95/02601, WO 95/26342, WO 95/26349, WO 95/26350, WO 95/26351, WO 95/26352；WO-96/31511およびWO 95/02602に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト；2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)イソオキサゾール-4-イル)プロピオン酸も

しくはPCT国際公報No. WO 95/12587に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; Symphony Pharmaceuticals(United States)の化合物“SYM-2250”; Servier(France)の化合物“S-18988”もしくは13th Int. Symp. Med. Chem. (Paris), 1994, Abs P29kに記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; Warner-Lambert(United States)の化合物“NNC-07-9202”もしくは208th ACS (Washington, DC), 1994, Abs MEDI 170kに記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; 化合物“IDRA-21” (7-クロロ-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-5, 5-ジオキシド) もしくはSoc. Neurosci. Abs (Washington, DC), 1993, Abs 124.7および124.8kに記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; Warner-Lambert(United States)の化合物“NS-409”もしくはJ. Med. Chem. 1995, 38, 3720又はPCT国際公報No. s. WO 96/08494およびWO 96/08495に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; Neurosearch(Denmark)の化合物“NS-393”; Symphony Pharmaceuticals(United States)の化合物“SYM-2101”, “SYM-2007” および “SYM-2057”; Cortex Pharmaceuticals(United States)の化合物AMPA Ale x” (1-(1, 3-ベンゾジオキソ-5-イールカルボニル)ピペリジン) もしくはScrip. 1995, 2088/9, 14およびScrip. 1995, 2187, 21もしくはPCT国際公報No. WO 96/38434に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; 化合物“LY-293558” “LY-215490” および“デカヒドロ-6-(2-(1H-テトラゾール-5-イールエチル)-3-イソキノリンカルボン酸(CAS registry no. 154652-83-2)もしくはJ. Med. Chem., 1993, 36, 2046に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; 化合物“YM-90K” (1, 4-ジヒドロ-6-(1H-イミダゾール-1-イール)-7-ニトロ-2, 3-キネキサジジオン-1HCl(CAS registry no. 154264-30-4またはScrip. 1994, 1972, 14)もしくはPCT国際公報No. WO 96/10023kに記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; 化合物“アロラセタム”(N-(2-(3-ホルミル-2, 5-ジメチル-1H-ピロロール-1-イール)エチル)-アセトアミド(CAS registry no. 119610-26-3)もしくはヨーロッパ特許287958kに記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; Warner-Lambertの化合物“NS-257”; Novo Nordisk(Denmark)の化合物“NNC-07-9202”もしくはヨーロッパ特許283959およびScience, 1988, 241, 701kに記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; および、Roche(Switzerland)の“アニラセタム”もしくは1-(4-メチルシンジル)-2-ピロリジン(CAS registry no. 72432-10-1)またはヨーロッパ特許5143kに記載されている全てのAMPAアンタゴニストからなる群より選択される化合物のAMPAレセプター

拮抗有効量を投与することを含む方法に係る。

【0011】本明細書で使用する“処置する”という用語は、特に断らない限り、このような用語が適用される疾患または状態あるいはこのような疾患または状態の1つ以上の症状の進行を逆転、軽減または抑制するか、または、それらを防止することを意味する。本明細書で使用する“処置”という用語は、“処置する”として上記定義したような処置を行うことをいう。

【0012】本明細書で使用する“ジスケネー”という用語は、特に断らない限り、いずれかの異常または制御不能な運動を意味し、例えば、舞踏病、震え、パリスムス、ジストニア、アテクトシス、ミオクローヌスおよびチックが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0013】本明細書で使用する“ドーパミンアゴニスト療法”という用語または語句は、特に断らない限り、ドーパミンレセプター刺激を増大する療法、例えば、ドーパミンレセプターを直接刺激する療法(例えば、ブromokriptin) およびドーパミンのレベルを増大する療法(例えば、L-ドーパまたはドーパミン代謝を阻害する薬剤)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。ドーパミンアゴニスト療法としては、例えば、1種以上の以下の薬剤: L-ドーパ; L-ドーパデカルボキシルセブ阻害剤、例えば、カルバドパまたはベンゼラジド、ブromokriptin、ジヒドエリゴクリプシン、エチスレルジン、AF-14、アラブチド、ベルゴリド、ピリベジド、ドーパミンD1レセプターアゴニスト、例えば、A-689939、A-77636、ジヒドレキシンおよびSKF-38393; ドーパミンD2レセプターアゴニスト、例えば、カルベドリン、リスライド、N-0434、ナカソリド、PD-11840、プラミベキソール、キンピロールおよびロピニロール; ドーパミン/β-アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、例えば、DPDMSおよびドーパキサン; ドーパミン/5-HT取り込み阻害剤/5-HT-1Aアゴニスト、例えば、ロキシンドール; ドーパミン/オピオイドレセプターアゴニスト、例えば、NIH-10494; α2-アドレナリン作動性アンタゴニスト/ドーパミンアゴニスト、例えば、テルグライド; α2-アドレナリン作動性アンタゴニスト/ドーパミンD2アゴニスト、例えば、エルゴリン類およびピベキソール; ドーパミン取り込み阻害剤、例えば、GBR-12909、GBR-13069、GYK-152895およびNS-2141; モノアミンオキシダーゼ-B阻害剤、例えば、セレギリン、N-(2-ブチル)-N-メチルプロパルギルアミン、N-メチル-N-(2-ベンチル)プロパルギルアミン、AGN-1133、エルゴト誘導体、ラザベマイド、LU-53439、MD-280040およびモフェギリン; および、COMT阻害剤、例えば、CGP-28014、エンタカボンおよび

トルカボンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。本発明でいうドーパミンゴニスト療法は、中脳神経系の疾患、例えば、パーキンソン病の処置で用いられるが、これに限定されるものではない。

【0014】本明細書で使用する「ドーパミンゴニスト療法付随のジスキネジー」という用語または語句は、特に断らない限り、ドーパミンゴニスト療法付随によって生ずるか、または、ドーパミンゴニスト療法によって生ずるか、関連して生ずるか、または、悪化する全てのジスキネジーを意味し、ジスキネジーおよびドーパミンゴニスト療法は、上記定義した通りである。

【0015】上記した群(A)および(B)の化合物において、各化合物の最初に出てくる“(S)”と云う表示は、アトロプ異性体としての各化合物の配置を言う。群(F)の化合物も、また、アトロプ異性体であり、群(C)、(D)および(E)の化合物は、アトロプ異性体を包含する。アトロプ異性体とは、分子内の単結合の周りの回転が分子のその他の部分との立体的相互作用の*



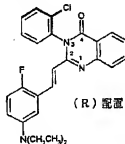
上記構造式において、太線は、2-クロロフェニル基の太線原子がキナゾリン環の平面の上側に存在するように立体的に拘束されていることを示す。この立体的拘束は、キナゾリン環の3位の置換を2-クロロフェニル基に結合する単結合の周りの自由回転を妨げる回転エネルギー障壁による。上記(S)配置は、また、群(F)の式(1)において例示される。群(A)、(B)および(F)のその他の化合物は、上記例示した構造標識“(S)配置”と類似の(S)配置を有する全てアトロプ異性体である。群(C)、(D)および(E)の化合物は、また、上記例示した(S)および(R)配置に対応する(S)および(R)配置を有するアトロプ異性体として存在することができ、アトロプ異性体として単離することができる。

【0017】上記アトロプ異性体に加えて、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)の化合物は、キラリ中心を有し、したがって、異なるエナンチオマーおよびジアステオ異性体形として存在することができる。本発明は、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)の化合物の全ての光学異性体および全ての立体異性体ならびにそれらの混合物に係り、それぞれ、それらを含有または使用する上記定義し

*結果として妨害されるかまたは著しく遅くなり、単結合の両端の置換基が非対称である時に生ずる配座異性体である。アトロプ異性体の詳細な解説は、Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 101-102(4th ed. 1992)およびOki, *Tor. Stereochem.*, 14, 1-81(1983)に見ることができる。群(A)、(B)および(F)のうちの各化合物は、アトロプ異性体と同一の(S)配置を有する。この配置は、米国特許出願Nos. 60/038905(1997年2月28日出願)および60/038540(1997年2月28日出願)に記載されており、この両者を上記のように参照する。この配置は、(S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(5-ジエチルアミノメチル)-2-フルオロフェニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オンである群(A)に列挙された最初の化合物に関して例示することができる。以下に、両アトロプ異性体の配置を例示する。

【0016】

【化19】



た処置の全ての方法に係る。

【0018】本発明の方法は、また、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)の化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩類の使用に係る。本発明の前述の塩基化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩類を製造するために使用される酸類は、非毒性的酸付加塩類、すなわち、薬理学的に許容可能なアニオン類を含有する塩類、例えば、塩酸塩、臭素酸塩、ヨウ素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカレート、ベンゾエート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、p-トルエンスルホネート、およびパーエート[すなわち、1,1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)]塩を形成するものである。

【0019】本発明は、また、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)の化合物の塩基付加塩類に係る。性質が酸性的群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)の化合物の薬学的に許容可能な塩基塩類を製造するために使用することの

できる塩基類は、このような化合物と非毒性の塩基塩類を形成するものである。このような非毒性塩基塩類としては、このような薬理学的に許容可能なカチオン類、例えば、アルカリ金属カチオン類（例えば、カリウムおよびナトリウム）およびアルカリ土類金属カチオン類（例えば、カルシウムおよびマグネシウム）、アンモニウムまたは水溶性アミン付加塩類、例えば、N-メチルグルタミン（メグルミン）、および、薬学的に許容可能な有機アミン類の低級アルカノールアンモニウムおよびその他の塩基塩類から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0020】群(A)、(B)、(C)、(D)、

(E)および(F)の化合物は、容易に製造される。群(A)の化合物は、上記した米国仮特許出願No. 60/038905 (1997年2月28日出願)に記載された1種以上の方法に従い、アトロプ異性体として製造および分離することができる。群(B)の化合物は、上記した米国仮特許出願No. 60/038540 (1997年2月28日出願)に記載された1種以上の方法に従い、アトロプ異性体として製造および分離することができる。群(C)の化合物は、上記したPCT国際出願No. PCT/IB97/00134 (1997年2月17日出願)に記載された1種以上の方法に従い製造することができる。群(D)の化合物は、上記した米国仮特許出願No. 60/049083 (1997年6月9日出願)に記載された1種以上の方法に従い製造することができる。群(E)の化合物は、上記した米国仮特許出願No. 60/049082 (1997年6月9日出願)および、上記した発明者としてBertrand L. C.

henard, William D. Welch and Anthony R. Reinhold 連名で1997年7月21日出願された“Quinazolin-4-one/AMPA Antagonists”と題する米国仮特許出願に記載された1種以上の方法に従い製造することができる。群(F)の化合物は、上記した発明者としてBertrand L. Chenard and Willard M. Welch 連名で1997年8月27日出願された“Novel Atropisomers Of 2,3-Disubstituted-(5,6)-Heteroaryl fused-Pyrimidin-4-one”と題する米国仮特許出願に記載された1種以上の方法に従い製造することができる。

【0021】上記群(A)、(B)、(C)、(D)、

(E)および(F)の化合物は、性質が塩基性であり、種々の有機酸および無機酸と反応して異なる種々の塩類を形成することができる。このような塩類は、動物に投与するために薬学的に許容可能である必要があるが、薬学的に許容不能な塩としての反応混合物より、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)または(F)の化合物を最初に単離し、ついで、アルカリ試薬での処理によって、後者を簡単に遊離塩基化合物に変換し、続いて、遊離の塩基を薬学的に許容可能な酸付加塩に変換することが望ましいことが多い。本発明の方法の塩基化合物の酸付加塩類は、塩基化合物を水性溶剤媒体中または適当な

有機溶剤、例えば、メタノールまたはエタノール中で実質的に当量の選択された無機または有機酸で処理することによって容易に製造される。溶剤を注意深く蒸発させると、所望される固体塩が得られる。

【0022】群(A)、(B)、(C)、(D)、

(E)および(F)の塩基化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩類を製造するために使用される酸類は、非毒性の酸付加塩類を形成するもの、すなわち、薬理学的に許容可能なアニオン類を含有する塩類、例えば、塩酸塩、塩化臭素塩、ヨウ化水素塩、硝酸塩、硫酸塩もしくは硫酸水素塩、リン酸塩もしくは酸リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩もしくは酸クエン酸塩、酒石酸もしくは酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコネート、サクカラート、ベンゼエート、メタンスルホネートおよびパーモエート【すなわち、1,1'-メチレンビス(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)】塩類である。

【0023】性質が酸性である群(A)、(B)、

(C)、(D)、(E)および(F)の化合物は、種々の薬理学的に許容可能なカチオン類と塩基塩類を形成することができる。このような塩類の例としては、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特に、ナトリウムおよびカリウム塩類が挙げられる。これら塩類は、全て、慣用的な技術によって製造される。本発明の薬学的に許容可能な塩基塩類を製造するために試薬として使用される化学的な塩基類は、本明細書に記載した群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)の酸性化合物と非毒性塩基塩類を形成するものである。

これら非毒性塩基塩類としては、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウム等の薬理学的に許容可能なカチオン類より誘導されるものが挙げられる。これら塩類は、対応する酸性化合物を所望される薬理学的に許容可能なカチオン類を含有する水溶液で処理し、ついで、得られる溶液を、好ましくは、減圧下で蒸発乾固することによって容易に製造することができる。これとは別に、これらは、また、酸性化合物と所望されるアルカリ金属アルコキシドとの低級アルカノール溶液を混合し、ついで、前と同様に、得られる溶液を蒸発乾固することによって製造することができる。いずれの場合にも、所望される最終生成物の収率の最大生成物を得るべく、反応を確実に完了させるために、化学量論量の試薬を、好ましくは、使用する。

【0024】AMPAレセプター拮抗作用についての群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)

の化合物のインビトロおよびインビボ活性は、当業者ならば利用可能な方法によって測定することができる。群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)の化合物の活性を測定するための1つの方法は、ニューロンへのAMPAレセプター活性化誘発¹⁴C a⁺取り込みの阻害による。AMPAレセプター活性化誘発¹⁴C a

45 Caのニューロンへの取り込みの阻害を測定するための具体的な方法は、以下に、記載する。

【0025】ニューロン1次培養

ラット小脳顆粒ニューロンの培養を、Parks, T. N., Armbrester, L. D., Alastri, N. and Nemeth, E. F.により Modulation Of N-Methyl-D-Aspartate Receptor-Mediated Increase in Cytosolic Calcium in Cultured Rat Cerebellar Granule Cells, Brain Res. 552, 13-22(1991)に記載されているようにして製造する。この方法に従い、小脳は、8日齢のCDラットから取り出され、1mm片に切断され、カルシウム-マグネシウムを含まない0.1%トリプシン含有チロイド溶液中、37℃で15分間インキュベートする。ついで、微細穴のバスツールピペットを使用し、組織をすり潰す。細胞懸濁液を穴当たり10⁶細胞でポリ-D-リシン被覆96穴組織培養板上に置く。培地は、Earleの塩、10%熱不活性化された胎児ウシ血清、2mMのL-グルタミン、21mMのグルコース、ペニシリン-ストレプトマイシン(1ml当たり100単位)および25mMのKClを含む最小必須培地(Minimal Essential Medium)(MEM)からなる。24時間後、培地は、10 μ Mのシトシンアラビノースを含有する新たな培地と置換えし、細胞分裂を抑制する。培養液は、6～8日後に使用する。

【0026】AMPAレセプター活性化-誘発 45 Ca²⁺取り込み

AMPAレセプター活性化-誘発 45 Ca²⁺取り込みに及

ばす薬剤の効果は、上記したようにして製造されるラットの脳顆粒細胞培養液中で調べることができる。96穴板内の培養液を血清を含まない培地中ではば3時間予めインキュベートし、ついで、Mg²⁺を含まず、0.5mMのDTT、10 μ Mのグリシンおよび薬剤を2 \times 最終濃度で含有する平衡塩溶液(mMで:pH7.4における120NaCl;5KCl;0.33NaH₂PO₄;1.8CaCl₂;22.0グルコースおよび10.0HEPES)中で10分間予めインキュベートする。反応は、100 μ MのAMPAレセプターアゴニストカイニン酸および 45 Ca²⁺(最終特異活性250Ci/mmol)を含有する等容積の平衡塩溶液を迅速に添加することによって開始する。25℃で10分後、反応は、 45 Ca²⁺含有溶液を吸引することによって停止し、細胞5Xを添加カルシウムを含有せず0.5mMのEDTAを含有する氷冷平衡塩溶液中で洗浄する。

【0027】ついで、細胞を0.1%ライトロン-X100中で一晩インキュベーションすることによって溶解し、ついで、溶解物中の放射活性を測定する。上記した群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F)の全ての化合物は、0.5 μ M以下の濃度で、50%以上もAMPAレセプター活性化誘発 45 Ca²⁺取り込みを阻害した。

【0028】

【表1】

表1: AMPA活性試験を使用するIC₅₀データ

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
(S)-3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	35
(S)-6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン	22
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン	110
3-(2-ブロモフェニル)-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン	120
6-クロロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン	115
3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン	173

表1 (続き)

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM) またはナノモル濃度
6-クロロ-2-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3-オトリル-3H-キナゾリン-4-オン	313
3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-オン	140
6-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル]-ピリジン-2-カルボアルデヒド	100
3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-メチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン	90
N-(6-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル]-ピリジン-2-イルメチル)-N-メチル-アセトアミド	74
3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(4-ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	75
6-[2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル]-ピリジン-2-カルボニトリル	200

表1 (続き)

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
3-(2-フルオロ-フェニル)-2-(2-ビリ ジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4 -オン	160
3-(2-ブロモ-フェニル)-6-フルオロ-2 -(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H- キナゾリン-4-オン	120
3-(3-クロロ-フェニル)-2-[2-(6- ジエチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビ ニル]-3H-キナゾリン-4-オン	74
3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2 -[2-(6-フルオロメチル-ビリジン-2-イ ル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン	57
3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2 -[2-[6-(イソプロピルアミノ-メチル)- ビリジン-2-イル]-ビニル]-3H-キナゾリ ン-4-オン	58
3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2 -[2-[6-(2-メチル-ピペリジン-1-イ ルメチル)-ビリジン-2-イル]-ビニル]-3 H-キナゾリン-4-オン	86
3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6- エチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニ ル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	84

表1 (続き)

化 合 物	IRデータ (nM またはナノモル濃度)
3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6- -エトキシメチル-ピリジン-2-イル)-ビニ ル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	80
6-プロモ-2-(2-ピリジン-2-イル-ビ ニル)-3-オトリル-3H-キナゾリン-4 -オン	110
6-フルオロ-3-(2-フルオロフェニル) -2-[2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3 H-キナゾリン-4-オン	130
3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6- -ジメチルアミノメチル-ピリジン-2-イル) -ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン 4-オン	160
3-(2-クロロフェニル)-2-[2-(6- -1[(2-ジメチルアミノエチル)-メチル -アミノ]-メチル)-ピリジン-2-イル)- ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4 -オン	150
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ- 2-[2-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン- 2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4- オン	60

表1 (続き)

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
酢酸6-(2-[3-(2-クロロフェニル)- 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ キナゾリン-2-イル]-ビニル)-ピリジン -2-イルメチルエステル	47
3-(2-ブromoフェニル)-2-[2-(6- ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル) -ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン- オン	39
3-(2-ブromoフェニル)-2-[2-(6- ジエチルアミノメチル-ピリジン-2-イル)- ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン	64
酢酸6-(2-[3-(2-ブromoフェニル)- 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ キナゾリン-2-イル]-ビニル)-ピリジン -2-イルメチルエステル	114
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ- 2-[2-(6-メトキシメチル-ピリジン-2- イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン	40
ジエチルアミノ酢酸6-(2-[3-(2-クロ ロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3 , 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニ ル)-ピリジン-2-イルメチルエステル	130

表1(続き)

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3- -イル)-2-[2-(2-メチル-チアゾール -4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4- -オン	16
3-(2-ブromo-フェニル)-6-フルオロ- 2-[2-(6-ヒドロキシメチル-ピリジン- 2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4- -オン	49
3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ- 2-[2-(6-ピロリジン-1-イルメチル- ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾ リン-4-オン	31
2-{2-[3-(2-クロロ-ピリジン-3- -イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジ ヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキ シ-ビニル}-ニコチノニトリル	55
3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6- -ジエチルアミノメチル)-ピリジン-2-イル]- 2-ヒドロキシ-ビニル]-6-フルオロ-3 H-キナゾリン-4-オン	3
2-{2-[3-(2-クロロ-ピリジン-3-イ ル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒ ドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ -ビニル}-6-メチル-ニコチノニトリル	52

表1 (続き)

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM) またはナノモル濃度)
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ- 2-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチル-チア ゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリ ン-4-オン	15000
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ- 2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-ピリ ジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリ ン-4-オン	5500
2-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6- フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキ ナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル} -6-メチル-ニコチノニトリル	9
2-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6- フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキ ナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル} -ニコチノニトリル	20
2-{2-[3-(2-クロロフェニル)-6- フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキ ナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル} -ベンゾニトリル	130
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ- 2-(2-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル -ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン	250

表1 (続き)

化 合 物	IC ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
2-[2-[6-フルオロ-3-(2-メチル- ピリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジ ヒドロキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキ シ-ビニル]-ベンゾニトリル	119
2-[2-[3-(2-クロロ-ピリジン-3- イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジ ヒドロキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキ シ-ビニル]-ベンゾニトリル	52
3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ- 2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-2-ヒ ドロキシ-エチル]-3H-キナゾリン-4-オン	250
3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(3-ピ ロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)- メチル]-3H-チエノ[3, 2-d]ピリミジ ン-4-オン	2500
3-(2-クロロ-フェニル)-2-[(2-フ ルオロ-フェニルアミノ)-メチル]-3H-チ エノ[3, 2-d]ピリミジン-4-オン	25
2-[[3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ -キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ]-ベ ンゾニトリル	15

表1 (続き)

化 合 物	I C ₅₀ データ (nM またはナノモル濃度)
3-{3-(2-クロロフェニル)-6-フル オロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリ ン-2-イルメチル}-アミノ}-ベンゾニトリ ル	15
3-{2-クロロフェニル}-2-[(3-ジ エチルアミノメチル)フェニルアミノ]-メチル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	31
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2 -(ピリジン-2-イルアミノメチル)-3H -キナゾリン-4-オン	47
3-(2-クロロピリジン-3-イル)-6- フルオロ-2-{m-トリルアミノメチル}- 3H-キナゾリン-4-オン	3000
3-(2-クロロピリジン-3-イル)-6- フルオロ-2-[(6-メチルピリジン-2- イルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4 -オン	53
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ- 2-(ピリジン-2-イルアミノメチル)-3H -キナゾリン-4-オン	145
N-{3-{[3-(2-クロロフェニル)- 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-フェ ニル}-アセトアミド	258

表1(続き)

化合物

I_{Co}データ (nM)

またはナノモル濃度)

3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-	11
2-[(3-ヒロリジン-1-イルメチルフェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
2-[(3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イルメチル)-アミノ]-ニコチノニトリン	23
3-(2-クロロヒロリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[(2-フルオロフェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン	45
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[(2-フルオロフェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン	14
3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-[(6-メチルヒロリジン-2-イルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン	259

【0029】以下の処理は、パーキンソン病の処置におけるドーパミンアゴニスト療法付随のジスキネジーの処置において、群(A)、(B)、(C)、(D)、

(E)および(F)の化合物の効能を評価するのに使用することができる。老齢の雄アマガサザルを以下のようにパーキンソン病とする。各サルには、右内頸動脈を介して、0.4mg/kgのMPTP(1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)を最初に注入する。3〜6週間の運動を評価し、安定な片側の欠陥を有すると判定した後、その動物は、左の内頸動脈を介して、2回目のMPTP注射を受けさせる。このプロトコールに従い傷害を受けたサルは、L-ドーパとアポモルフィネに対して応答する安定な両側の欠陥を有することを示した。一度、サルがパーキンソン病にかかる

と、ジスキネジーは、サルを1日2回PHNO(+)-4-プロピル-9-ヒドロキシナフトキサン(ドーパミンアゴニスト)の皮下注射で処置することによ

り1mg/kgで投与する。

【0030】本発明の方法に使用される薬学的組成物は、当業者になじみの深い方法に従い製造することができる。例えば、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)もしくは(F)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩(以降、“活性成分”と称す)を含有する薬学的組成物は、1種以上の薬学的に許容可能な担体を使用して慣用的な方法で配合することができる。かくして、活性化化合物は、経口、頬、鼻腔内、非経口(例えば、静脈内、筋肉内または皮下)用、経皮用(例えば、パッチ、軟膏、クリームまたはイオン導入法)または直腸投与用に配合されるか、あるいは、吸入または散布による投与のために適した形で配合される。

【0031】経口投与については、薬学的組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤、例えば、結合剤(例えば、予めグラチン化されたトウモロコシ澱粉、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルセルロース)；充填剤(例えば、ラクトース、微結晶セルロースまたはリン酸カルシウム)；滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ)；崩壊剤(例えば、ポテト澱粉またはナトリウム澱粉グリコレート)；または、湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)と慣用的な手段によって製造される。例えば、錠剤またはカプセルの形を取ることができる。錠剤は、当分野周知の方法によって破壊することができる。経口投与のための液体製剤は、例えば、溶液、シロップまたは懸濁液の形を取ることができ、あるいは、それらは、使用前に水また

は適当なビヒクルで調製するための乾燥製品として提供することができる。このような液体製剤は、薬学的に許容可能な添加剤、例えば、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは水素化された食用油）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、オイル状のエステル類またはエチルアルコール）；および、保存剤（例えば、メチルもしくはプロピルパーヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸）と慣用的な手段によって製造することができる。

【0032】頻投与については、薬学的組成物は、慣用的な方法で配合された錠剤またはロゼンジの形を取ることができる。

【0033】活性化化合物は、慣用的なカテーテル挿入技術または注入を使用することを含む注射による非経口投与のために配合することができる。注入のための配合物は、単位剤形の形、例えば、アンフル内もしくは多用量コンテナ中に保存剤を加えて提供することができる。組成物は、オイル状または水性ビヒクル中で、懸濁液、溶液または乳化液のような形を取ることができ、懸濁剤、安定剤および／または分散剤のような配合剤を含有することができる。これは別に、活性成分は、適当なビヒクル、例えば、バイロジェンを含まない滅菌水で、使用前に、再調製するための粉末の形態であってもよい。

【0034】活性化化合物は、また、例えば、慣用的な座剤基剤、例えば、ココアバターまたはその他のグリセリド類を含有する直腸組成物、例えば、座剤または保持洗腸に配合することができる。

【0035】鼻腔投与または吸入による投与のために、活性化化合物は、便上、患者によって絞り出されるかまたはポンプ輸送されるポンプスプレーコンテナからの溶液または懸濁液の形、または、加圧コンテナまたは*

*ネブライザー(nebulizer)から安定な推進剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の適当なガスの使用によるエアロゾルスプレー供給で供給される。加圧エアロゾルの場合には、投薬単位は、計量された量を供給するバルブを設けることによって測定することができる。加圧コンテナまたはネブライザーは、活性化化合物の溶液または懸濁液を収容することができる。吸入器または散布器に使用されるカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチン製の）は、活性化化合物と適当な粉末基剤、例えば、ラクトースまたは澱粉の粉末混合物を含有させて配合することができる。

【0036】処置を要する平均ヒト成人の経口、非経口または頻投与のために本発明の方法で使用される活性化化合物の提案用量は、例えば、1日1〜4回投与することのできる単位用量当たり活性成分0.01〜100mg/kgである。

【0037】平均ヒト成人の処置における本発明の方法で使用されるエアロゾル配合物は、好ましくは、エアロゾルの各計量された用量または“パフ(puff)”が200μg〜1000μgの活性化化合物を含有するように決められる。エアロゾルの総日用量は、100μg〜10mgの範囲内である。投与は、1日数回、例えば、2、3、4または8回行うことができ、例えば、各回、1、2または3用量与えることができる。

【0038】経皮投与のために、組成物は、例えば、それぞれ、1991年4月2日および1994年11月15日に発行された米国特許5,004,610および5,364,630に記載されているような慣用的な方法で配合されるパッチ、クリーム、軟膏またはイオン導入法の形を取ることができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

// C 07 D 239/91

識別記号

401/04	2 3 9
401/06	2 3 9
401/12	2 3 9
401/14	2 0 7
	2 3 9
403/04	2 3 9
403/10	2 0 7
403/12	2 0 7
405/04	2 0 9
413/14	2 1 3
417/06	2 3 9
417/14	2 1 3

F I

C 07 D 239/91

401/04	2 3 9
401/06	2 3 9
401/12	2 3 9
401/14	2 0 7
	2 3 9
403/04	2 3 9
403/10	2 0 7
403/12	2 0 7
405/04	2 0 9
413/14	2 1 3
417/06	2 3 9
417/14	2 1 3

495/04

105

495/04

105Z

(72)発明者 ウィリアム・マクコーワン・ウェルチ・ジュニア

アメリカ合衆国コネチカット州06355, ミ
スティック, ビークォット・アベニュー

116